

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 4 Novembre 1896, à 1 heure

Par EDMOND DELGRANGE,

Né à Millam (Nord) le 12 février 1871.

ESSAI D'ÉTUDE COMPARÉE

DES

SÉRUMS

Président : M. STRAUS, professeur.

Professeur : M. CHAUFFARD.

Agrégés : MM. { NETTER.
WALTHER.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 4 Novembre 1896, à 1 heure

Par EDMOND DELGRANGE,

Né à Millam (Nord) le 12 février 1871.

ESSAI D'ÉTUDE COMPARÉE

DES

SÉRUMS

Président : M. STRAUS, professeur.

Professeur : M. CHAUFFARD.

Agrégés : MM. { NETTER.
WALTHER.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1896

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

	Doyen..... M.	BROUARDEL.
	Professeurs.....	MM.
Anatomie.....		FARABEUF.
Physiologie.....		CH. RICHET.
Physique médicale.....		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....		N...
Pathologie et thérapeutique générales.....		BOUCHARD.
Pathologie médicale.....		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....		LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....		CORNIL.
Histologie.....		MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....		TERRIER.
Pharmacologie.....		POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....		LANDOUZY.
Hygiène.....		PROUST.
Médecine légale.....		BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....		LABOULBÈNE.
Pathologie expérimentale et comparée.....		STRAUS.
		SEE (G.)
Clinique médicale.....		POTAIN.
		JACCOUD.
		HAYEM.
		GRANCHER.
Maladies des enfants.....		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux.....		DUPLAY.
		LE DENTU.
Clinique chirurgicale.....		TILLAUX.
		BERGER.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		GUYON.
Clinique ophthalmologique.....		PANAS.
Clinique d'accouchement.....		TARNIER.
		PINARD.

Professeur honoraire :

M. PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERRY.
ALBARRAN.	GILLES DE LA TOURETTE.	NELATON.	THOINOT.
ANDRÉ.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BAR.	HARTMANN.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BONNAIRE.	HEIM.	travaux anatomi-	WALTER.
BROCA.	LEJARS.	ques.	WEISS.
CHANTEMESSE.	LETULLE.	REITTERER.	WIDAL.
CHARRIN.	MARFAN.	RICARD.	WURTZ.
DELBET.	MARIE.	ROGER.	
GAUCHER.	MAYGRIER.	SEBILLEAU.	

Secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 6 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554032_0019

INTRODUCTION

M. Charrin, à la Société de Biologie (séance du 18 juillet 1896), disait : « Tous les sérums, sérums de vaccinés, de sujets sains ont les propriétés que nous venons de constater pour les solutions salines ; tous contiennent les principes minéraux de ces solutions salines. Il est donc possible que ces effets communs soient dus à ces principes communs ; il est possible également que des améliorations signalées dans les affections les plus disparates soient attribuables à ce que ces composés influencent non ces affections qui varient, mais l'organisme qui se retrouve partout. »

Tel est le thème, ou si vous le voulez, puisque nous parlons médecine, la colonne vertébrale de ce modeste travail.

Mais cette comparaison des sérums ne saurait être poussée jusqu'au bout. M. Charrin nous en avertit : « Entre le mode d'action des solutions salines et celui des sérums des êtres immunisés, en passant par l'humeur normale, physiologique,

prise dans le sang coagulé, il existe toute une gamme de propriétés, en dehors, bien entendu, des attributs spécifiques. »

Nous essaierons de mettre en relief les effets communs de cette nouvelle classe d'agents thérapeutiques, les sérums, en signalant au passage les différences d'action qui en caractérisent les diverses espèces ; sérum artificiel, sérum normal, sérum antitoxique.

Nous adressons nos sincères remerciements à M. le D^r Charrin qui a bien voulu nous guider dans le choix de ce travail.

Qu'il nous soit permis de donner ici un témoignage de notre reconnaissance à nos maîtres de la Faculté libre de Lille et à nos maîtres dans les hôpitaux de Paris.

Que M. le Professeur Straus veuille bien recevoir l'hommage de notre profonde gratitude pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES

Action sur les urines

Sérum artificiel. — L'action des solutions salines improprement appelées sérum artificiel, sur les variations urinaires a été étudié par divers expérimentateurs et tous ont noté, quand la dose n'était pas excessive, une augmentation de la diurèse et de l'excrétion de l'urée.

Marois, dans une étude sur le traitement des diarrhées infantiles et de l'athrepsie par des injections sous-cutanées de sérum artificiel, a observé que ces injections entraînent la diurèse, élèvent le taux de l'urée et activent les échanges nutritifs.

M. Hutinel, essayant avec succès dans le traitement de certaines diarrhées graves, dans l'athrepsie, chez les enfants épuisés par la misère et une mauvaise alimentation les injections sous-cutanées de sérum artificiel (solution salée à 70/00), a noté

une augmentation de l'excrétion de l'urée, chaque fois que son attention s'est portée sur ce point.

MM. Charrin et Desgrez ont expérimenté avec une solution contenant pour 100 parties d'eau, 8 parties de sulfate de soude, 4 de phosphate de soude et 2 de chlorure de sodium sur des lapins soumis depuis une semaine au régime lacté, recevant et prenant tous les jours le même volume de lait, ce qui écarte toute cause d'erreur provenant de l'alimentation.

En injectant sous la peau des doses de 0,5 à 1 cc. de la solution par kilogramme d'animal, on constate que le taux de l'urée s'élève très légèrement ou se maintient à une moyenne assez forte.

Si l'on porte ces doses à 8, 10, 12, 14 cc. par kilogramme d'animal, on reconnaît au contraire que l'urée fléchit dans les deux ou quatre jours qui suivent ces injections ; puis les différences s'atténuent, la courbe de l'urée se relève.

Si on se sert de la voie intra-veineuse, les résultats sont de même ordre, mais en général moins accentués.

MM. Bosc et Vedel (de Montpellier) ont étudié les effets produits par l'eau distillée, l'eau ordinaire et les solutions de chlorure de sodium en injections intra-veineuses. L'eau distillée à la dose de 170 cc. par kilogramme chez le chien, de 100 cc. chez le lapin, produit la mort rapide avec urines tardives, rares et hématuriques.

Il ne faudrait pas croire, d'après les doses néces-

saires pour amener la mort rapide des animaux, que l'eau distillée ne se montre pas nocive aux doses moyennes. Des doses de 25 cc., 20 cc. par kilogramme d'animal suffisent à entraîner la mort des animaux en quelques jours avec des troubles de la respiration et de la circulation, des hématuries. D'où il ressort que l'eau distillée doit être rejetée de la pratique des injections intra-veineuses.

L'eau ordinaire se montre également toxique aux doses élevées de 100 cc. par kilogramme chez le lapin et 170 cc. chez le chien. Mais à des doses légèrement inférieures, c'est-à-dire à la dose de 120 cc. par kilogramme chez le chien et 80 cc. chez le lapin, contrairement à ce qui se passe pour l'eau distillée, l'eau ordinaire nullement toxique, au lieu de diminuer les mictions, en provoque de plus fréquentes et de plus abondantes, sans hématurie.

La solution salée simple à 7 0/00 entraîne des mictions abondantes, non hématuriques, survenant environ trente minutes après l'injection et ne contenant ni albumine, ni sucre. La solution à 5 0/00 produit une diurèse plus tardive et moins considérable.

Quand on injecte jusqu'à 3 grammes chez le lapin et 2 grammes 20 centigr. chez le chien, par kilogramme du poids du corps, de chlorure de sodium en solution concentrée à 7 0/0, la mort survient au bout de quatre à cinq heures; les mictions, non hématuriques, sont rapides et abondantes.

Quand la dose est plus faible, les animaux restent vifs, éveillés ; les urines sont claires, abondantes et émises en général deux ou trois heures après l'injection.

Sérum normal. — M. Poix a étudié l'action des injections de sérum normal sur les variations urinaires quantitatives et qualitatives. Il a expérimenté sur des lapins avec du sérum de cheval non immunisé.

Dans ses deux premières expériences, après injection de cinq centimètres cubes, la diurèse a été peu prononcée, mais la quantité d'urée s'est élevée graduellement jusqu'au cinquième jour pour retomber soudainement le jour suivant presque au-dessous du taux primitif.

Dans une troisième expérience, injection de 10 cc. de sérum de cheval non immunisé, diurèse très accentuée, ascension du taux de l'urée jusqu'au cinquième jour ; puis la courbe s'abaisse subitement.

Un autre lapin reçoit, le quatre mai, cinq cc. puis le 17 mai, 10 cc. de sérum. Huit jours après cette dernière injection, on note une augmentation très marquée de la quantité des urines et on constate que l'urée a doublé.

Mairet et Bosc ont étudié le degré de toxicité du sérum. A dose toxique, c'est-à-dire à la dose de 15 cc. par kilogramme du poids de l'animal, les injections de sérum de sang humain entraînent

des mictions hématuriques lorsque la mort n'est pas immédiate ; quand la dose n'est pas mortelle, on constate une albuminurie passagère au lieu d'hématurie.

M. Hayem, étudiant les effets du sérum de bœuf chez le chien, a trouvé trois fois sur quatre cas une certaine quantité d'albumine dans l'urine.

Ces derniers résultats ne nous intéressent guère, puisqu'ils sont produits par des doses de sérum qui dépassent de beaucoup les doses thérapeutiques ; cependant nous en tirons l'enseignement que le sérum normal entraîne l'albuminurie à des doses beaucoup plus faibles, bien que forcées encore, que les solutions minéralisées.

Le sérum normal, aussi bien que les solutions salines, provoque la diurèse et l'hyperazoturie.

Sérum antidiphthérique. — Mongour a étudié l'influence du sérum antidiphthérique sur l'excrétion urinaire. Nous allons résumer les observations qu'il a publiées.

OBSERVATION I

D..., Eugène, fièvre le 19 mars 1895 ; sur les deux amygdales, sur la droite surtout, fausses membranes grisâtres s'enlevant encore facilement. Ensemencement sur sérum : bacille de Loeffler sans association.

Le 20, à 3 heures du soir, injection de 20 c. c. de sérum ;

à 7 heures du soir, mouvement fébrile ; le 21 disparition des fausses membranes.

Examen des urines avant l'injection :

Urine des 24 heures....	300 gr.	
Urée par litre.....	29	soit 7,7

Examen des urines après l'injection :

Quantité en 24 heures ..	600 gr.	
Urée par litre.....	25	soit 15

OBSERVATION II

X..., souffrant depuis quatre jours, présente le 2 mars 1895 de la tuméfaction des ganglions sous-maxillaires ; la gorge, l'amygdale droite surtout, est tapissée de fausses membranes épaisses, grisâtres, dans lesquelles on trouve le bacille de Loeffler associé à des microcoques.

Examen des urines avant l'injection :

Quantité en 24 heures ..	600 gr.	
Urée.....	24	en 24 heures.
Chlorures	3 gr.	18
Phosphates.....	2	30

Examen des urines après injection, le 5 mars, de 17 c. c. de sérum :

Urines de 24 heures.....	1 litre.	
Urée.....	42 gr.	50
Chlorures	6	1
Phosphates.....	4	8

Le 6 mars, nouvelle injection de 8 c. c. de sérum.

Quantité des urines des 24 heures suivantes : 1 litre.

Urée.....	40 gr.	
Chlorures	4	8
Phosphates	6	05

Le 7 mars, injection de 10 c. c. de sérum.

Examen des urines :

Quantité	950 gr.	
Urée.....	36	
Chlorures	3	89
Phosphates.....	5	48
Albumine	Néant.	

Examen des urines du 8 mars :

Quantité.....	880 gr.	
Urée.....	21	8
Chlorures	4	35
Phosphates.....	4	7

Le 9, il existe encore des fausses membranes sur l'amygdale gauche.

Examen des urines des 24 heures :

Quantité.....	880 gr.	
Urée.....	31	68
Chlorures	4	4
Phosphates.....	5	6

Le 17, le mucus de la gorge ne fournit plus que des microcoques.

OBSERVATION III.

H. D..., 4 ans, présente le 29 mars 1895 des fausses membranes grisâtres sur le pilier antérieur droit et sur l'amygdale du même côté ; 30 mars, injection de 22 cc. de sérum.

Analyse des urines avant l'injection :

Urines des 24 heures..	300 gr.	
Urée	9	6
Chlorures	8	3
Phosphates	8	8

Examen des urines après l'injection :

Urines des 24 heures..	440 gr.	
Urée.....	14	
Chlorures.....	3	34
Phosphates.....	2	9

Urines du 2^e jour après l'injection :

Quantité.....	240 gr.	
Urée.....	7	98
Chlorure.....	2	49
Phosphates.....	0	73

Urines du 3^e jour après l'injection :

Quantité.....	485 gr.	
Urée.....	7	76
Chlorures.....	3	9
Phosphates.....	4	06

OBSERVATION IV.

A. Auguste, âgé de 10 ans, présente le 14 mai sur les deux amygdales des fausses membranes qui à l'examen bactériologique révèlent la présence du bacille diphtérique long avec microcoque.

Une injection de 20 cc. de sérum est pratiquée le 15.

Examen des urines avant l'injection :

Quantité en 24 heures.	400 gr.	
Urée.....	17	soit 30 gr. par litre
Chlorures	3	9

Analyse des urines après l'injection :

Urines des 24 heures..	260 gr.	
Urée.....	10	14, soit 39 gr. par litre
Chlorures.....	2	23

Le 2^e jour après l'injection, l'analyse des urines donne :

Quantité.....	220 gr.	
Urée.....	6	16, soit 28 gr. par litre
Chlorures.....	2	

3^e jour :

Urines des 24 heures..	560 gr.	
Urée.....	15	48
Chlorures.....	7	

De l'examen de ces observations, il résulte que les injections de sérum antidiphthérique entraînent souvent la diurèse et produisent une hyperazoturie constante, tellement considérable que la quantité d'urée est généralement doublée.

Voici d'ailleurs les conclusions de M. Mongour au Congrès de médecine interne de Bordeaux : après l'injection de sérum, on constate une augmentation de la densité de l'urine, une augmentation de la diurèse, une hyperazoturie constante (la quantité d'urée pouvant doubler), une exagération notable des phosphates, une diminution des chlorures. Ces modifications sont passagères, elles persistent cependant jusqu'à la disparition des fausses membranes ; elles ne peuvent être mises sur le compte de la fièvre dont l'existence était inconstante.

M. Desgrez a étudié d'une façon approfondie l'action des injections de sérum antidiphthérique chez les lapins. Nous passons donc des résultats cliniques aux résultats expérimentaux.

Première expérience. — Quatre lapins reçoivent chacun une injection de 3 cc. 5 de sérum antidiphthérique et présentent une augmentation des éléments urinaires pendant six jours, de la diarrhée le septième jour et les suivants avec baisse de substances urinaires et diminution de poids ; le neuvième jour, l'urée et le phosphore, le dixième, l'urée seule reparaissent en excès ; un des lapins meurt le treizième jour en ayant subi une perte de poids de 240 gr. ; trois semaines après l'injection, les autres lapins n'ont plus de diarrhée, mais sont par contre notablement amaigris.

Deuxième expérience. — Quatre lapins sont soumis à une injection de 5 cc. de sérum antidiphthérique le 10 mai. Le 11, léger excès d'urée, baisse des substances minérales ; le 12, l'urée et le chlore sont en excès ; le 13, augmentation notable de l'urée ; un des lapins succombe en présentant à l'autopsie de l'entérite. Le 16, baisse assez notable de tous les éléments dissous de l'urine. Le 17, l'urée reparaît en excès pour retomber le lendemain. Le taux de l'urée se relève le 21, tandis que les autres substances sont en baisse. Le 22, l'urée est abaissée aussi ; l'urine renferme de l'albumine. Le 27 mai et le 2 juin, deux autres lapins succombent. Le dernier lapin présentant le poids le plus élevé survit ; c'est celui qui a reçu le moins de sérum par kilogramme de son poids.

Troisième expérience. — Injection de 1 cc. 5 de sérum par kilogramme du poids du corps à quatre lapins, de 1 cc. 10 seulement chez un cinquième lapin. Excès d'urée qui persiste jusqu'au neuvième jour, du moins chez les survivants, car un des lapins meurt le sixième jour ; les autres succombent successivement le 12^e, 13^e et 17^e jour. Le seul survivant est celui qui n'a reçu que 1 cc. 10 par kilogramme.

Quatrième expérience. — Injection à deux lapins de 1 cc. 25 de sérum par kilogramme du poids du corps. Augmentation d'urée et de chlore pendant quatorze jours. Diminution de poids sans diarrhée.

De ses expériences, l'auteur conclut que le sérum antidiphthérique injecté à des lapins en proportion un peu supérieure à la dose thérapeutique entraîne des phénomènes de dénutrition qui se manifestent par une diminution anormale et fréquemment considérable de leur poids initial, par une augmentation simultanée des éléments dissous dans l'urine, augmentation qui porte principalement sur l'urée et le chlore, un peu moins souvent sur le phosphore, enfin par une diarrhée qui survient au bout de quelques jours et indique une entérite prononcée. Il fixe la dose toxique mortelle de sérum antidiphthérique pour un kilogramme de lapin à 1 cc. 1/2.

Du rapide examen de tous ces travaux, il ressort que les sérums normal et antitonique, aussi bien que les solutions salines augmentent la diurèse et élèvent le taux de l'urée. L'analogie est ici facile à saisir entre les divers sérums artificiel, normal et antitoxique. Leur influence sur les variations urinaires est univoque.

ACTION SUR LA TEMPÉRATURE

Sérum artificiel. — MM. Debove et Bruhl ont pratiqué des injections hypodermiques de sérum artificiel chez des sujets atteints de sciatique, c'est-à-dire d'une affection qui n'était pas susceptible par elle-même de modifier les résultats. Le liquide injecté présentait la composition suivante : eau stérilisée 1.000 grammes, chlorure de sodium 5 gr. ; sulfate de soude 5 gr. La quantité de liquide injecté variait entre quelques centimètres cubes et $\frac{3}{4}$ de litre. Ces injections ont toujours produit une élévation thermique incontestable accompagnée parfois, mais non constamment, de phénomènes généraux. Il ne paraît pas y avoir, d'après ces auteurs, de rapport direct entre la quantité de liquide injecté et l'intensité de la réaction thermique. Celle-ci se produit du reste, quelle que soit la solution saline employée.

Les expériences sur les animaux ont permis de noter la même élévation de température à la suite de l'injection de diverses solutions salines.

Bosc et Vedel (de Montpellier) injectent,

intreineuse chez le chien et le lapin, une solution de chlorure de sodium à 7 0/00 en quantité triple de la masse du sang sans produire d'accidents. Ces auteurs se sont servis de la voie intra-veineuse; mais que l'on prenne la voie intra-veineuse ou la sous-cutanée, les effets sont les mêmes, sauf que dans le premier cas ils se produisent plus rapidement. Ils observent une accélération du cœur sans augmentation de la pression sanguine. Les températures centrales et périphériques montent jusqu'à un maximum assez élevé de 39°3 à 40°9, qui est atteint en une à deux heures et persiste à peu près le même temps pour revenir un peu plus lentement à la normale. Les quantités injectées sont ici beaucoup plus élevées que dans les cas de MM. Debove et Bruhl; aussi ne faut-il pas s'étonner que l'élévation de température soit plus notable dans ces dernières expériences, autant toutefois que ces résultats peuvent se comparer chez l'homme et les animaux.

Dans une autre série d'expériences, Bosc et Vedel ont observé que l'injection d'une solution concentrée de chlorure de sodium (7 0/0) à la dose de 3 grammes chez le lapin et de 2 grammes 20 centigrammes en moyenne chez le chien par kilogramme du poids du corps, élève rapidement la température de un à deux degrés jusqu'au moment où il se produit des secousses musculaires qui aboutissent à un véritable strychnisme et à la

mort ; en ce moment, la température peut s'élever à 42°3.

Aux doses insuffisantes pour produire la mort, au-dessous de 3 grammes chez le lapin, à partir de 1 gramme 50 centigrammes chez le chien, la température s'élève au bout de deux heures de un à deux degrés pour revenir progressivement à la normale quelques heures après.

Comparant ces deux ordres de faits, à savoir les résultats de l'injection d'une grande quantité de solution salée faible et ceux de l'injection d'un volume relativement minime de solution salée concentrée, nous les trouvons identiques, et nous devons en déduire que le facteur de l'hyperthermie est la substance minérale dissoute, puisque celle-ci est en quantité sensiblement égale dans les deux cas, tandis que le volume du liquide injecté varie dans des limites considérables.

Dans la même communication à la Société de Biologie, Bosc et Vedel font observer que l'eau ordinaire qui entraîne la mort des animaux à la dose de 90 cc. par kilogramme chez le lapin et 170 cc. chez le chien, est dépourvue de toute propriété toxique à la dose de 120 cc. par kilogramme chez le chien et de 80 cc. chez le lapin, et amène alors une réaction thermique de six dixièmes de degré à un degré au-dessus de la normale. Nouvelle preuve que l'action sur la température dépend de la présence des substances minérales dans le liquide injecté, car ici la teneur en sels

étant beaucoup plus faible, l'hyperthermie s'est moins accentuée et ne se montre qu'à la suite de l'injection de quantités considérables.

Sérum normal. — Hayem, injectant du sérum de bœuf chez le chien, a observé un abaissement de température de 1 ou 2 degrés dans les cas terminés par la mort, et, au contraire, lorsque l'animal survivait, l'injection était suivie d'un léger mouvement fébrile.

Mairet et Bosc ont injecté le sérum du sang de l'homme à des lapins et, lorsque la dose injectée n'était pas assez forte pour amener la mort, la température s'élevait rapidement de cinq dixièmes degrés à un degré et demi.

Chez quatre enfants atteints d'angine blanche, non diphtérique et ayant reçu du sérum de cheval non immunisé, M. Sevestre a constaté une légère réaction fébrile à la suite de ces injections, et dans les jours suivants des éruptions analogues à celles qui ont été signalées à la suite des injections de sérum immunisé.

L'auteur en conclut que la réaction fébrile et les éruptions ne résultent pas de l'action de l'antitoxine, mais bien plutôt de l'influence du sérum lui-même; cette conclusion laisse espérer que si l'on pouvait jamais isoler l'antitoxine du sérum, on aurait quelque chance, tout en conservant l'effet bienfaisant de l'antitoxine, d'éviter les accidents

le plus souvent légers qui ont été reprochés à la méthode.

Sérum antidiph'térique. — Si M. Sevestre semble dénier à l'antitoxine tout pouvoir hyperthermisant, M. Variot, dans la même séance de la Société médicale des hôpitaux (29 mars 1895), ne se range pas à cet avis; d'après ce savant, il est difficile de s'expliquer comment les injections de sérum antidiph'térique à des doses de 10 cc., 5 cc. et même au-dessous entraînent des élévations de température de 1°, 2°, aussi accentuées qu'à la suite de l'injection de quantités considérables de solutions purement salines, si l'on n'admet que les matières albuminoïdes du sérum antidiph'térique et particulièrement la substance de nature indéterminée, commodément appelée antitoxine, concourent pour une grande part à la production de l'hyperthermie.

Dans une séance précédente de la Société médicale des hôpitaux (1^{er} mars 1895), le même auteur relatait les modifications de température qu'il avait notées chez des enfants suspects de diphtérie, admis à l'hôpital Trousseau et recevant à titre préventif une injection de 20 cc. de sérum antidiph'térique. Ces enfants indemnes de diphtérie le mettaient dans la meilleure condition pour observer les effets physiologiques des injections de sérum, et il n'était pas à craindre que les résultats ne fussent faussés par les poussées fébriles

dépendantes du processus infectieux. Il se produisait une élévation de température d'un demi degré à un degré et quelquefois plus. Cette ascension thermique était souvent assez fugace et ne devenait apparente qu'à la condition de relever la température d'heure en heure.

Elle était accompagnée de l'accélération des battements du cœur et de l'augmentation de fréquence du pouls. Ces phénomènes étaient parfois suivis d'une asthénie cardiaque et d'une arythmie du pouls.

Le Gendre a signalé le cas d'un homme atteint de rhinite diphtérique ; vingt heures après l'injection de sérum, la température chez ce malade atteignit 40° ; le lendemain matin, la température était revenue à la normale.

Le même auteur est parvenu à constater des élévations thermiques légères, mais cependant réelles, chez des enfants de 5 à 6 ans recevant des doses très faibles de 10 cent. cubes et de 5 cent. cubes.

Les solutions salines, pour modifier la température, doivent, nous l'avons vu, être injectées en quantités assez considérables, tandis que le sérum injecté est hyperthermisant à dose faible. Cependant il convient de rappeler les expériences de M. Hutinel, poursuivies en vue de rechercher l'action pyrétogène de certains liquides injectés sous la peau, particulièrement chez les sujets en puissance de tuberculose latente ou confirmée.

Il injectait à des enfants athrepsiques une solution salée à 7 0/00 à la dose de 10 cent. cubes, répétée deux ou trois fois par jour et constatait chez un certain nombre d'enfants une élévation thermique de trois ou quatre dixièmes de degré.

De janvier 1894 à la fin de février 1895, il a pratiqué ces injections chez 176 enfants. 93 ne présentèrent aucune réaction thermique. 47 fois le résultat fut non avenu, ayant été troublé par un accès de fièvre d'origine infectieuse. 36 fois on nota une élévation de la température. De ces 36, 11 moururent et révélèrent à l'autopsie des lésions tuberculeuses; 19 survécurent, mais entachés de tuberculose; 6 autres non tuberculeux présentaient des lésions graves du poulmon ou de l'intestin. L'auteur ajoute que les injections d'eau salée ne lui paraissent pas seulement pyrétogènes chez les enfants tuberculeux. Sans raisons suffisantes, il n'a pas osé injecter à des enfants sains plus de 20 ou 30 cc. d'eau salée dans les vingt-quatre heures; mais à cette dose même, une réaction thermique de 3 à 4 dixièmes de degré se dessinait nettement; en forçant la dose, on aurait obtenu sans doute une véritable poussée fébrile.

En face de ces expériences, il paraît bien, en tenant compte du degré de concentration des liquides, que la différence n'est pas très sensible entre les quantités soit de solution saline, soit de sérum normal ou antidiphthérique, nécessaires pour influencer la température; et il en

découlerait cette conclusion que les substances salines, qu'elles soient dissoutes dans l'eau ou dans le sérum, qu'elles soient en solution plus ou moins étendue, sont les seuls facteurs de l'hyperthermie.

Cependant il est bien difficile de s'affermir dans cette opinion et de refuser tout pouvoir hyperthermisant aux matières albuminoïdes du sérum.

Il peut être intéressant de rapprocher des considérations précédentes les résultats obtenus par Max Mathes en injectant des solutions de deutéro-albumose, d'hétéro-albumose et de peptones.

L'injection de 1 ou 2 centigrammes de deutéro-albumose n'entraîne aucun mouvement fébrile chez l'animal sain. 30 centigr. à 1 gr. produisent chez l'animal sain une ascension thermique de 1 à 2 degrés.

Chez l'homme sain, une dose de 5 à 7 centigr. de deutéro-albumose amène une légère élévation de température à 37°8.

ACTION SUR LE SANG

Sérum artificiel. — L'action sur le sang des injections de solutions salines a été peu étudiée. M. Claisse a observé l'influence des injections massives d'eau salée sur la leucocytose des infections. A la suite de ces injections, le chiffre des leucocytes est tombé en une heure et demie de 13.550 à 7.800, les hématies variant peu en nombre, dans un cas d'infection généralisée; chez un malade atteint de phlegmon diffus, le nombre des leucocytes est tombé de 26.600 à 11.346; chute analogue dans une troisième observation. Ces faits sont trop peu nombreux pour servir de base à une théorie; ils indiquent toutefois que les grandes injections d'eau salée ont une action profonde sur l'organisme, se manifestant en particulier par une diminution brusque de la leucocytose; celle-ci a probablement une valeur pronostique intéressante; l'auteur a pu en effet constater dans un cas que le relèvement de la leucocytose précédait le retour des accidents infectieux.

Sérum normal. — Introduit directement dans les veines d'un animal, le sérum provenant d'une autre espèce est susceptible de causer une coagulation sanguine intravasculaire. MM. Richet et Héricourt, inaugurant en 1888 le traitement sérothérapique par leurs expériences sur le traitement, à l'aide du sang de chien, de l'infection produite chez le lapin par le *staphylococcus pyosepticus*, avaient mis en garde contre ce danger que l'on pouvait éviter en poussant l'injection, non pas dans le système circulatoire, mais dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans une séreuse. Le sang d'une autre espèce pénétrant dans l'organisme par la voie sous-cutanée n'est pas plus nocif que le sérum lui-même. Le sang peut être ainsi injecté en étant privé d'un plus ou moins grand nombre de ses éléments, ainsi que nous l'a montré M. Pierre Delbet.

Cet auteur part de ce fait que le sérum ne représente qu'une partie du sang, et une partie de plus profondément altérée ; non seulement elle ne renferme ni les globules rouges, ni les globules blancs, mais elle ne contient pas non plus de fibrine. Or la formation de la fibrine est un phénomène très complexe. Elle résulte du dédoublement du fibronogène sous l'action d'un ferment, le fibrinferment qui est lui-même produit par les globules blancs ; en outre la fibrine en se précipitant, entraîne toujours avec elle une certaine quantité de substances albuminoïdes,

Nous ne savons pas exactement, dit M. Pierre Delbet, ce que sont les substances immunisantes ou curatives qui existent dans le sang ; nous ne savons pas sous quelle forme elles s'y trouvent ; nous ne savons pas si elles restent toutes dans le sérum. Il est possible que certaines d'entre elles se trouvent dans les globules ; il est possible que quelques-unes soient entraînées par la fibrine.

Il est rationnel pour toutes ces raisons, de penser que les injections de sang seraient plus efficaces que les injections de sérum. Mais avant de songer à ces injections, deux problèmes doivent être résolus : ces injections sont-elles possibles ? N'entraînent-elles pas d'accidents ?

On a sans doute employé le sérum, parce qu'il est difficile de conserver le sang liquide. Il est donc nécessaire que le sang puisse être conservé liquide dans des vases clos. Cela est facile depuis les recherches d'Arthus et Pagès. Ces expérimentations ont montré que la présence des sels de chaux solubles est indispensable au phénomène de la coagulation. Le sang dont on a précipité tous les sels de chaux ne coagule plus spontanément. Le sang restera donc parfaitement liquide si au préalable on en a séparé les sels de chaux sous forme de composés insolubles. Cette précipitation s'obtient en ajoutant au sang 2 0/00 de fluorure de sodium, 1 0/00 d'oxalates alcalins, ou encore des citrates.

L'emploi des citrates n'est pas bien pratique

parce qu'il en faut des quantités assez élevées. Les fluorures sont trop toxiques. La préférence doit être donnée aux oxalates. On prépare une solution aqueuse d'oxalate de soude exactement titrée à 2 0/0 et stérilisée ; 50 cc. de cette solution suffisent pour un litre de sang se coaguler. Le mélange ainsi obtenu contient 1 milligramme d'oxalate par centimètre cube. Une injection de 20 cc. en renfermerait 20 milligr., dose qui n'est pas toxique.

Le sang ainsi oxalaté reste parfaitement liquide. Lorsqu'on le laisse immobile, les globules se déposent entraînés par leur poids. Il suffit d'agiter le vase pour que le plasma et le cruor se mêlent de nouveau et la liqueur reprend toutes les apparences du sang normal. Au bout de huit jours, les globules ont encore leur aspect habituel sans la moindre crénelure. Ce sang passe facilement au travers de la canule de la seringue de Roux.

Ces injections n'ont-elles pas d'inconvénients ? Voici comment l'expérience a répondu :

Une malade atteinte de lymphadénome ganglionnaire généralisé, a reçu des doses progressivement croissantes, ne dépassant pas 8 cc. de sang oxalaté, d'un chien paraissant vacciné contre cette affection. Ces injections n'ont eu aucun effet fâcheux sur la santé générale ; la masse injectée s'est toujours résorbée rapidement sans laisser la moindre induration. S'il était démontré un jour que les globules blancs et les globules rouges ne

contiennent jamais aucune substance immunisante ou curative, rien ne serait plus facile que de s'en débarrasser ; il suffirait de les laisser déposer et de décantier le liquide qui surnage. On aurait ainsi non pas le sérum, mais le plasma privé seulement des sels de chaux. Ce plasma contiendrait le fibrinogène et toutes les substances que la fibrine entraîne en se précipitant.

Il y a trois manières, conclut l'auteur, de traiter les maladies infectieuses par les injections de sang d'animaux vaccinés :

1° La sérothérapie, déjà employée et qui a donné de beaux résultats. Elle consiste à injecter le sérum seul, c'est-à-dire le plasma moins la fibrine et les substances qu'elle entraîne toujours avec elle ;

2° La plasmathérapie qui consisterait à injecter le plasma privé seulement des sels de chaux ;

3° L'hémothérapie qui consiste à injecter le sang lui-même rendu incoagulable par la précipitation des sels de chaux.

Si j'ai reproduit incidemment ce travail de M. Pierre Delbet, c'est que dans certaines infections les résultats cliniques des injections de sérum de vaccinés ne répondent pas aux espérances que faisaient concevoir les résultats expérimentaux, que peut-être dans ces cas, après l'échec non définitif sans doute de la sérothérapie, la plasmathérapie ou l'hémothérapie, pourraient réussir plus rapidement, et qu'enfin dans cette théra-

peutique née d'hier, il faut procéder par tâtonnements, puisque nous ne savons pas encore ce que nous cache le mot antitoxine.

M. Hayem, dans son livre *Du sang*, a étudié les résultats de l'injection du sérum de bœuf chez le chien. Tantôt ces injections n'entraînent qu'un léger malaise, tantôt elles amènent la mort. En ce dernier cas, l'autopsie révèle de nombreux infarctus hémorrhagiques surtout au niveau du tube digestif, une tuméfaction de la rate et une congestion intense du foie et des reins. Les globules rouges sont visqueux, concretés, en partie dissous, si bien que les préparations renferment au bout d'un certain temps des cristaux d'hémoglobine. Hayem attribue la mort au pouvoir coagulant du sérum qui agit d'après trois modes : 1° coagulation par stase dans les points où la circulation est arrêtée ; 2° précipitation granuleuse ; 3° coagulation en masse occupant le cœur droit et les vaisseaux qui s'y abouchent.

M. Hayem a reconnu que la propriété coagulante de sérum était détruite par le chauffage à 55 degrés, et qu'elle est par suite très probablement sous la dépendance d'un ferment coagulant.

MM. Mairet et Bosc ont fait disparaître le pouvoir coagulant du sérum de sang de chien en l'additionnant de sulfate de soude et de chlorure de sodium ; mais le sérum ainsi traité conserve encore des propriétés toxiques et tue aussi facilement que lorsqu'il possède ses propriétés coagu-

lantes. Le sérum de sang de chien porté à la température de 57° degrés, a perdu ses propriétés coagulantes et toxiques et peut être injecté à des lapins à doses considérables sans provoquer la mort.

Mais le pouvoir coagulant et le pouvoir toxique se détruisent-ils à la même température ou à des températures différentes ? MM. Mairé et Bosc ont résolu cette question : Un chauffage de trois quarts d'heure à la température de 52-53 degrés détruit les propriétés coagulantes du sérum de chien et respecte les propriétés toxiques. Voilà qui différencie nettement le pouvoir coagulant et le pouvoir toxique du sérum.

Une autre propriété intéressante du sérum, c'est son pouvoir globulicide qui a été étudié par Landois, par Ziemssen lequel l'a observé même pour le sérum introduit par la voie sous-cutanée. M. G. Dar emberg (en France) et M. Buchner (en Allemagne) ont porté leurs recherches sur cette propriété. Ces observateurs ont reconnu que, lorsqu'on introduit des globules sanguins d'un animal dans le sérum provenant d'une autre espèce, les hématies se déforment rapidement et au bout de quelques minutes se dissolvent d'une manière complète. Ce phénomène s'observe aussi bien dans le sang circulant d'un animal qu'*in vitro*.

Il nous reste à relater les expériences d'Ewing sur les variations de la leucocytose à la suite des

injections de sérum normal. Il injecte à trois lapins 2 cc. 1/2 de sérum normal de mouton et relève avant et après l'injection le nombre des leucocytes :

	Avant l'injection.	Après l'injection.
Nos 1	12.750	10.250
2	12.250	13.500
3	11.000	9.756

La même quantité du même sérum avec addition de camphre, produit également une légère hypoleucocytose :

	Avant l'injection.	Après l'injection.
Nos 1	10.500	9.750
2	12.250	11.250
3	11.000	10.500

Sérum antitoxique. — Dans les expériences du même auteur, cette hypoleucocytose est beaucoup plus accentuée après l'injection de 2 cc. 1/2 de sérum de Behring à des lapins :

	Avant l'injection.	Après l'injection.
Nos 1	9.500	5.000
2	12.500	7.400
3	12.000	9.400
4	10.400	7.400

Ewing a observé 15 fois sur 18 cas une diminution marquée du nombre des leucocytes dans les 20 à 40 minutes à la suite de l'injection d'antitoxine dans l'infection diphtérique. Dans les cas où

l'hypoleucocytose ne se produit pas, la mort survint rapidement.

A côté de cette diminution du nombre total des leucocytes, il a constaté une augmentation des formes multinucléaires, ce qui pourrait s'expliquer par la transformation rapide d'un certain nombre de cellules uninuclées en leucocytes à plusieurs noyaux, transformation qu'admettent beaucoup d'histologistes.

En outre, les injections de sérum antidiphtérique produisent une augmentation du pouvoir colorant des leucocytes. Affaiblissant ce pouvoir colorant chez quatre lapins par des injections répétées de culture diphtérique, Ewing a observé que l'injection d'antitoxine accentuait notablement le pouvoir colorant des leucocytes. Dans les cas de diphtérie clinique où ce pouvoir colorant a été recherché, on l'a trouvé augmenté chaque fois que l'issue était favorable. Dans les cas malheureux, cette modification ne se produisait pas, de même que nous avons vu tantôt que l'hypoleucocytose ne survenait pas.

Gabritchewsky, après avoir noté que l'hyperleucocytose progressive ne se rencontre guère que dans les formes graves de la diphtérie et assombrit le pronostic, montre que l'hypoleucocytose successive aux injections de sérum antidiphtérique est accompagné d'un phénomène de tout autre importance ; au niveau du point envahi par le bacille il se produit un afflux local de leuco-

cytes. Huit heures après une inoculation faite dans la chambre antérieure de l'œil chez des lapins immunisés, tous les bacilles diphtériques sont englobés par de nombreux leucocytes ; tandis que chez les lapins témoins on trouve à côté des phagocytes de véritables cultures bacillaires. Vingt-quatre heures après chez les lapins immunisés tous les microbes ont disparu ; chez les témoins ils ont pullulé et envahi l'œil.

Cet afflux local des leucocytes avait été observé par Israel, Cantacuzène à la suite de l'injection intra-péritonéale du bacille du choléra seulement chez les animaux traités par le sérum préventif.

Dans le même ordre de faits, Bargellini a numéré les leucocytes se trouvant dans un centimètre cube de liquide de l'exsudat péritonéal dans la fièvre typhoïde expérimentale du cobaye : cobaye normal, 5,022 ; — cobaye vacciné, 97,156 ; — cobaye traité par du sérum, 84,240.

L'hypoleucocytose est donc aussi bien produite par les solutions salines que par les sérums normal et antitoxique ; mais cette analogie n'est pas bien étroite : l'hypoleucocytose produite par le sérum normal est beaucoup moins accentuée qu'à la suite des injections de sérum antitoxique ; et d'autre part les injections de solutions salines n'entraînent l'hypoleucocytose qu'à des doses incomparablement plus élevées que les sérums normal et antitoxique.

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Sérum artificiel. — M. Forgue préconise les injections de sérum artificiel dans le traitement des anémies aiguës post-hémorrhagiques. Il rappelle les expériences de Gaule, de Schwartz, de Jolyet et Lafont, de Kronecker et Sander qui ranimaient des grenouilles et des chiens saignés à blanc par des injections d'eau salée et constate que la transfusion de sérum artificiel est le traitement partout employé contre l'anémie aiguë post-hémorrhagique. Le sérum de Hayem mérite la préférence comme se rapprochant le plus de la composition du sérum sanguin : eau stérilisée, un litre ; chlorure de sodium pur, 5 grammes ; sulfate de soude, 10 grammes.

Dans les cas graves et pressants de collapsus post-hémorrhagique il faut recourir à la transfusion intra-veineuse du sérum de Hayem. Cette opération amène un retour à la vie que peut malheureusement suivre à quelques heures une menace nouvelle de collapsus ; il ne faut pas hésiter alors à réitérer la transfusion.

Prégaldino, Chazar, Weiss, Kortman ont employé les injections hypodermiques dans le traitement des hémorrhagies graves. On peut facilement faire passer sous la peau 500, 600, 800, 1.000 gr. de solution chlorurée sodique. M. Chéron estime que les effets de l'injection de 100 à 200 grammes de solution salée à 6 pour 100 peuvent être obtenus avec une quantité bien moindre, 40 à 60 grammes d'un sérum complet et concentré ayant pour formule : eau 100 grammes ; sulfate de soude 8 grammes ; phosphate de soude 4 grammes ; chlorure de sodium 2 grammes ; acide phénique neigeux 1 gramme. Ce sérum condensé peut être injecté à doses moyennes de 15 à 30 grammes, répétées deux, quatre à six fois dans la journée, et continuées pendant quelques jours.

« Dans les anémies aiguës d'ordre chirurgical, dit M. Forgue, nous préférons les grandes transfusions de sérum artificiel ; dans les états de choc nerveux, d'amoindrissement de l'action régulatrice et trophique des centres, de nutrition ralentie, la méthode de Chéron peut rendre de bons services ; mais nous conseillons de diminuer ou de supprimer l'acide phénique, peu utile dans un liquide stérilisé, d'ailleurs médiocrement anesthésique et en outre toxique. »

Haffter a injecté, avec plein succès, 600 grammes d'eau salée à 6 pour 100 dans la cavité périto-

néale d'une malade extrêmement anémiée par un avortement.

Les injections de sérum artificiel sont en effet souvent employée pour combattre les hémorrhagies compliquant la délivrance ou la grossesse dans le cas de placenta inséré sur le segment inférieur.

Après Thomson, Spencer, Smith, Horrocks, M. Maygrier signalant la transfusion de sérum artificiel comme un moyen efficace en obstétrique pour lutter contre les hémorrhagies graves, recommande de ne pas craindre d'injecter de fortes doses et de renouveler assez fréquemment ces doses. Il rapporte l'observation d'une femme apportée presque mourante à l'hôpital avec un placenta prævia. Les premières tentatives pour la délivrer furent accompagnées de tels accidents syncopaux que la mort paraissait proche. Une injection dans la veine du bras de deux litres d'eau salée en vingt minutes environ la ranima complètement.

L'enfant fut expulsé et après cette déplétion l'état général fléchit de nouveau. Nouvelle injection de deux litres, nouveau réveil de la malade qui se reprend à vivre. Dans la soirée, comme l'issue était encore incertaine, troisième injection de deux litres qui remonte définitivement la malade.

L'auteur conseille d'injecter du sérum aux femmes profondément anémiées avant de les accoucher ou de les délivrer,

M. Audebert a obtenu de bons résultats des injections de sérum artificiel chez les femmes atteintes d'auto-intoxications de forme, d'origine et de gravité variables et à symptômes très divers : vomissements, petits accidents du brigh-tisme, etc...

Porak et Bernheim ont observé l'augmentation de la diurèse et l'atténuation des phénomènes d'auto-intoxication en traitant l'albuminurie gravidique par des injections sous-cutanées de deux litres d'eau salée en vingt-quatre heures.

Sahli (de Berne), a traité avec succès un cas d'urémie convulsive par les injections sous-cutanées d'eau salée. Cependant les expériences de MM. Dastri et Loye sur le lavage du sang n'avaient pas fait concevoir de grandes espérances sur ce point. Ces auteurs ont établi qu'on peut injecter des quantités considérables d'eau salée dans les veines d'un animal sans provoquer de troubles.

Il n'y a pour ainsi dire pas de dose toxique ; il n'y a qu'une vitesse toxique. Ces auteurs ont fixé cette vitesse pour le lapin à 3 cc. par minute et par kilogramme du poids du corps. Mais il ne faudrait pas croire que cette limite soit applicable à l'homme, car dans de nouvelles expériences ils trouvèrent pour le chien une vitesse toxique de 0 cc. 7 par minute et par kilogramme, à peine le quart de ce qu'elle est chez le lapin

De plus, MM. Dastre et Loye constatèrent que ces injections, pour être innocentes, réclament un

bon état des organes, et particulièrement des reins ; aussi ne faut-il pas s'étonner si M. Lépine rapporte que ses tentatives furent toujours malheureuses dans le traitement de l'urémie par les injections de sérum artificiel.

Si l'eau salée injectée ne s'échappe pas facilement par le rein altéré presque imperméable, on pourrait lui ouvrir une soupape de sûreté par une saignée ou par des purgatifs drastiques.

M. Barré donne le nom de désintoxication du sang à une méthode qui consiste dans l'emploi simultané de la saignée et de l'injection de sérum artificiel. La quantité de sang retirée par la saignée doit être égale à la quantité de sérum injecté. Cet échange de liquide qui se fait en trente à cinquante minutes a pour avantage de faciliter l'élimination des toxines et de les diluer sans modifier ni la pression artérielle ni la masse totale du sang. L'introduction d'un sérum alcalinisé augmente d'autre part, comme on sait, les propriétés bactéricides du milieu sanguin. L'auteur a pu juger des heureux effets de ce mode de traitement chez deux urémiques et dans un cas de pneumonie infectieuse.

En substituant à la saignée des purgatifs drastiques, ce traitement pourrait se répéter autant que la nécessité s'en ferait sentir. D'ailleurs il y a environ un demi-siècle, on traitait les urémiques par les purgatifs drastiques, et les malades, dit-on, guéris de leur empoisonnement urémique, suc-

combaient par épaissement du sang à la façon des cholériques. Or, l'injection de sérum artificiel prévient ce danger : elle a servi souvent dans le traitement du choléra.

L'injection de 2 litres à 2 litres et demi de solution salée est préconisée par M. Hayem comme le meilleur traitement de la période algide du choléra. Un grand nombre de médecins ont obtenu des résultats favorables avec ce traitement. Godefroy se loue d'avoir employé dans le choléra des injections intra-veineuses de 800 cc. à 1450 cc. de solution salée à 5 %, Ch. Eloy parle avec faveur de cette méthode de traitement.

Les injections de sérum artificiel ont été pratiquées dans beaucoup d'infections, notamment dans la septicémie péritonéale post-opératoire. M. P. Michaux rapporte quinze observations de péritonites septiques des plus graves avec ballonnement du ventre, température le plus ordinairement basse ou peu élevée, pouls petit, fréquent entre 120 et 150, facies caractéristique, yeux excavés, cerclés de noir, nez effilé. Sur ces quinze cas, il a obtenu cinq guérisons. L'une d'elles se rapporte à une femme d'une cinquantaine d'années ayant subi une hystérectomie vaginale par morcellement pour un énorme fibrome remontant jusqu'à l'ombilic.

Deux jours après, l'état général devient inquiétant ; le lendemain matin, l'état est des plus graves : ventre ballonné, traits tirés, pouls à 130,

température à 35°9. Injection de sérum artificiel dans la veine céphalique à onze heures du matin. La température est prise d'heure en heure : à midi 36°4 ; à une heure et demie 38°4 ; à 2 heures et demie 39°, puis la température descend à 38°4 ; à 6 heures elle est à 37° ; la nuit et le jour suivants, la température reste aux environs de 37°. Des injections de sérum sont faites à cinq ou six reprises dans le tissu cellulaire sous-cutané. Quatre ou cinq jours après, l'état général s'améliore ; au huitième jour une phlébite se déclare dans la jambe gauche ; mais les accidents abdominaux sont enrayés et six semaines après l'opération, la malade est hors de danger.

Chez une autre femme de 33 ans qui avait subi une hystérectomie vaginale pour pyosalpinx, au troisième jour les accidents sont aussi menaçants que dans l'observation précédente. Injection de 1.200 cc., puis de 1.500 cc. de sérum artificiel dans les veines du bras. On ouvre l'abdomen et on pratique par un gros drain abdomino-vaginal de grands lavages d'eau salée chaude. La réaction se fait, et en deux jours l'état général s'améliore considérablement. Les lavages sont continués pendant huit jours ; la malade guérit complètement.

M. Michaux injecté le plus souvent 1.000 à 1.500 grammes, parfois 2.500 à 3.000 grammes en deux fois. Il complète quelquefois l'effet de l'injection intra-veineuse par des injections sous-

cutanées de 200 ou 300 grammes répétées pendant un ou deux jours. Il estime que les injections intra-veineuses de sérum artificiel constituent une ressource précieuse dans le traitement des accidents de septicémie péritonéale ; mais, ajoute-t-il, il faut en même temps recourir avec la dernière énergie à tous les moyens conseillés et mis en pratique depuis longtemps, tels que purgations, lavements, application de vessies remplies de morceaux de glace, large drainage abdomino-vaginal avec un tube du calibre du pouce, lavages continus de la cavité péritonéale, etc.

A la séance du 18 décembre 1895 de la Société de chirurgie, les auteurs s'accordent à reconnaître que les injections de sérum artificiel constituent le traitement de choix des anémies aiguës post-opératoires ; mais les avis sont partagés sur leur efficacité dans les septicémies post-opératoires. M. Terrier, constatant qu'il serait prématuré de se prononcer sur la valeur curative des injections de sérum dans la septicémie, propose d'associer ces injections à des saignées dans ce traitement.

M. Lejars a relaté plusieurs observations d'infections chirurgicales où les injections de sérum artificiel furent suivies de guérison :

1° Un jeune homme auquel il a pratiqué la laparotomie et suturé une rupture de l'intestin en pleine péritonite guérit après avoir reçu 26 litres de sérum en injections intra-veineuses.

2° Un jeune garçon de 17 ans, atteint d'une

ostéo-myélite aiguë du fémur gauche, avec état général très alarmant, fièvre continue à 40°, pouls petit et fréquent, présente quelques jours après l'opération des abcès au niveau du sternum et du coude dont le pus ne renferme que le staphylocoque doré. Injections intra-veineuses en cinq jours de 14 litres de sérum. La température tombe, les phénomènes infectieux s'amendent, le malade entre en voie de guérison.

3° Un homme de 52 ans a le pied droit et le bras gauche broyés, et des plaies contuses multiples. Il présente de la fièvre avec frissons et délire. On lui fait subir une double amputation. Injections intra-veineuses de 14 litres 1/2 de sérum artificiel en cinq jours. Atténuation assez rapide des accidents ; guérison complète.

4° Une jeune femme de 21 ans, pâle, émaciée, très déprimée, après l'ablation d'un kyste de l'ovaire, de dimension colossale, largement adhérent, présente du refroidissement des extrémités, un pouls imperceptible, des vomissements. Première injection de 3 litres 1/2 de sérum artificiel ; seconde injection de 2 litres trois heures après. Dès le lendemain, la malade marche vers la guérison.

De ces résultats cliniques, l'auteur pense pouvoir conclure que :

1° L'injection de sérum artificiel à dose massive est inoffensive.

2° Même dans les cas désespérés, elle retarde la mort et assure des trêves parfois précieuses.

3° Sous la réserve que les reins fonctionnent bien, elle donne dans les infections des succès inattendus et mérite d'être érigée en méthode générale. Il est utile d'associer aux injections intra-veineuses des injections sous-cutanées à dose moindre, répétées toutes les deux heures.

4° La voie utilisée importe peu, mais la voie intra-veineuse qui permet une action plus rapide, paraît préférable dans les cas urgents.

M. Tuffier insiste également sur l'efficacité des injections massives de sérum artificiel dans les infections péritonéales et signale deux guérisons obtenues par les injections intra-veineuses de sérum artificiel, après saignée préalable, chez deux malades atteints de tétanos généralisé avec spasmes du larynx.

Marois a étudié l'action des injections sous-cutanées de sérum artificiel dans le traitement des diarrhées et de l'athrepsie infantiles et a observé que ces injections relèvent l'état général et produisent un accroissement des forces.

J. Chéron se loue des résultats que le sérum artificiel en injections sous-cutanées lui a donné, dans le traitement de la neurasthénie; il a noté un accroissement de la puissance musculaire, l'amélioration de la nutrition, le relèvement de la tension artérielle, l'activité plus grande de tous les

centres médullaires (ano-spinal, vésico-spinal, génito-spinal).

MM. Mairet et Vires reconnaissent l'action bien-faisante des injections de solutions salines dans les maladies mentales et nerveuses. Ils emploient soit des sérums artificiels purs ou additionnés de substances médicamenteuses, soit des sérums sanguins empruntés aux animaux, purs ou contenant des principes minéraux. Ces auteurs relatent en outre deux observations de maniaques traités par des injections de sérum humain fourni par un maniaque guéri. Or dans un cas l'amélioration a été sensible, mais n'a pas persisté après les injections; dans l'autre le calme obtenu a été durable, l'intelligence s'est raffermie, et le malade a pu quitter l'asile en état de guérison.

Comme conclusion de ce chapitre, nous ne pouvons mieux faire que de reproduire les considérations développées par M. Charrin à la séance du 9 mai 1896 de la Société de Biologie :

Les injections de solutions salines pratiquées chez des blessés ou d'autres malades sont utilisées de diverses façons : tantôt on introduit dans la circulation des quantités considérables de sérum artificiel, 1 à 4 litres ; tantôt on en injecte une quantité plus faible, un dixième, un quart, un demi litre ; enfin on a seulement recours dans d'autres circonstances, à quelques centimètres cubes.

Avec Cassin, M. Charrin montre que ces vo-

lumes minimales permettaient de retarder la mort des animaux infectés par un microbe ou intoxiqués par des sécrétions bactériennes. Un cobaye intoxiqué par un centimètre cube de toxine diphtérique succombe en 24 ou 30 heures ; s'il a en outre reçu sous la peau un demi ou un centimètre cube du sérum artificiel de Chéron, il résiste durant 40 à 48 heures. Ce résultat se dégage d'une moyenne de tentatives en nombre considérable qui toutes n'ont pas réussi.

Or, suivant qu'on emploie tel ou tel de ces procédés, on détermine des effets différents ; on met, en somme, en œuvre des méthodes absolument distinctes.

Les uns croient opérer une sorte de lavage de l'économie à l'exemple de MM. Dastre et Loye ; les autres, abaissant la totalité du liquide administré, s'imaginent faire pénétrer, sous une forme chimique, des aliments primordiaux, sans se préoccuper autrement des conditions de l'assimilation.

Au point de vue expérimental pur, on note la diurèse, un flux intestinal intense, une élimination activée, puis avec des nuances en rapport avec les techniques en jeu un accroissement de l'urée, des oscillations thermiques, des changements de la pression artérielle moins accentués souvent qu'on ne pourrait le prévoir, une incitation du névraxe. Puisque la dialyse atténue les toxines, peut-être faut-il compter avec les modifications de

l'osmose, conséquences des changements de densité, de minéralisation ; peut-être faut-il compter avec la fixation, la précipitation de certains produits toxiques, et même avec des excitations du neurone.

Sérum normal. — La communication de MM. Richet et Héricourt à l'Académie des Sciences le 5 novembre 1888, fait date dans l'*histoire de la sérothérapie*. Elle ouvrit la série si féconde des recherches sur les propriétés thérapeutiques du sérum. Ces savants avaient trouvé dans une tumeur épithéliale non ulcérée du chien, un micro-organisme qui se rapprochait beaucoup du staphylococcus pyosepticus. Ce microbe se montrait très virulent chez le lapin qu'il tuait par septicémie généralisée. Par contre, le chien se montrait réfractaire à son action. Se basant sur ce fait, ces auteurs essayèrent de rendre le lapin réfractaire en lui transfusant du sang de chien. Ils échouèrent d'abord par la transfusion intra-veineuse, puis réussirent à protéger le lapin contre cette septicémie mortelle en lui injectant dans le péritoine du sang de chien.

Voulant faire entrer ces résultats dans la thérapeutique humaine, MM. Richet et Héricourt constatèrent qu'en transfusant du sang de chien dans le péritoine des lapins on retardait, chez ces derniers animaux, l'évolution de la tuberculose et appliquèrent ce procédé à l'homme avec des

résultats encourageants mais non concluants en faveur de leur méthode.

MM. Bertin et Picq, de Nantes, tentèrent des essais thérapeutiques du même ordre avec le sang de chèvre que l'on considérait comme réfractaire. Ils obtinrent en général une amélioration qui n'était que passagère, mais non l'arrêt de la maladie.

On ne s'étonne qu'à demi de tous ces insuccès si l'on songe qu'à l'époque où ces essais étaient pratiqués, on ne différenciait pas encore le bacille de la tuberculose humaine et celui de la tuberculose aviaire.

Or, le chien et la chèvre réfractaires au bacille de la tuberculose aviaire, ne le sont pas vis-à-vis du bacille de Koch. Ainsi s'expliquent les tentatives malheureuses de ces auteurs, puisqu'ils ne se servaient pas de sérum d'un animal réfractaire à la tuberculose humaine. Les améliorations constatées se montrent l'effet du sérum normal dépourvu de tout pouvoir spécifique, de même que tantôt les injections de solution saline paraissaient capables d'augmenter quelque peu la résistance d'un malade à l'infection.

M. Pinard a soumis les enfants pesant moins de 2.000 grammes, quelle que soit leur origine, aux injections de sérum de sang de chien. Il estime que ce sérum constitue pour le nouveau-né en état de faiblesse congénitale un excitant de la nutrition.

On a essayé également contre la syphilis, l'injection de sérum du sang d'animaux réfractaires. Des tentatives thérapeutiques furent faites aussi avec le sérum de syphilitiques tertiaires injecté à des syphilitiques à la période du chancre ou à la période secondaire par M. Pellizari, par MM. Gilbert et L. Fournier et avec le sérum d'animaux ayant reçu des doses répétées de sang de syphilitiques à la période latente ou en pleine période secondaire et n'ayant jamais suivi de traitement mercuriel par Giuseppe Mazza, par MM. Richet, Héricourt et Triboulet, par MM. Gilbert et L. Fournier. Ces derniers essais ne nous occuperont pas ici ; seules les injections de sérum d'animaux réfractaires peuvent nous intéresser dans ce chapitre.

M. Feulard, dans une communication à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, rapporte les résultats de ce traitement dans le service de M. Fournier, où il fut employé pour la première fois avec du sérum de chien fourni par MM. Richet et Héricourt. Quelques auteurs étrangers, Tommasoli, Giuseppe Mazza, Kollmann, suivirent cet exemple en se servant de sérums divers, sérums de chiens, moutons, veaux, agneaux, lapins. Kollmann seul rencontra un insuccès complet.

Ce mode de traitement entraîne l'amélioration de l'état général, la diminution de l'anémie, la reprise des forces, la cicatrisation plus rapide des

ulcérations syphilitiques, surtout lorsqu'il est combiné au traitement spécifique ainsi que le démontrent les observations de M. Feulard ; mais il ne modifie pas l'évolution de la maladie et ne diminue pas l'intensité des manifestations ultérieures, ce qui n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'une loi générale de sérothérapie bien établie aujourd'hui.

Le sérum d'âne normal a été également expérimenté chez des cancéreux. M. Augagneur a injecté à des malades atteints d'épithélioma cutané des doses de 8, 10, 12 cc. A la suite de l'injection, la tumeur devenait turgide saignante, puis dans une deuxième phase, elle diminuait de volume, mais cet effet était passager.

M. Arloing, estimant que le sérum d'âne préalablement inoculé avec du suc d'épithélioma, contient des substances toniques qui n'existent pas, à égale quantité, dans le sérum d'âne normal, conseille les injections de ce dernier sérum dans le traitement du cancer. On obtient avec le sérum d'âne normal la même diminution de volume des tumeurs qui peut faire disparaître dans certains cas les phénomènes de compression et permettre parfois d'opérer une tumeur inopérable avant les injections. Le sérum d'âne normal à l'inverse du sérum d'âne inoculé avec du suc d'épithélioma n'entraîne pas de phénomènes réactionnels locaux : œdème, purpura, éruptions diverses, etc. accompagnés fréquemment de phénomènes généraux,

tels que élévation de température, anorexie, insomnie.

Le sérum normal, ainsi que le constate M. Héricourt dans le cas particulier du sérum de sang de chien dans le traitement de la tuberculose, ne paraît pas avoir une action directement antibacillaire ; il semble plutôt agir comme un excitant spécial de la nutrition. C'est là précisément, ainsi que nous l'avons vu, le caractère de l'action des injections sous-cutanées de petites doses répétées de sérum artificiel. Si on laisse de côté les injections massives de sérum artificiel qui agissent de tout autre façon, on peut dire que les résultats des injections de sérum artificiel et de sérum normal sont comparables, avec cette différence que pour produire les mêmes effets le sérum normal doit être utilisé à dose moins forte.

SÉRUMS DE VACCINÉS

Sérum anti-tétanique. — Une note, publiée par Behring et Kitasato en décembre 1890 dans le numéro 49 de la *Deutsch. med. Wochens*, renfermait les propositions fondamentales suivantes :

1° Le sang d'un lapin réfractaire au tétanos possède la propriété de détruire les toxines tétaniques ;

2° Le sang extrait des vaisseaux et le sérum dépourvu de tout élément cellulaire conserve cette propriété ;

3° Cette propriété persiste même après la transfusion dans l'organisme d'autres animaux et devient par conséquent la base d'une nouvelle méthode thérapeutique ;

4° Elle n'existe pas dans le sang des animaux non réfractaires dans lequel on peut retrouver après la mort le poison tétanique.

Ces conclusions, solidement basées sur l'expérimentation, laissèrent espérer que l'on se trouvait

en possession d'un moyen infailible de guérison du tétanos et Behring disait : « Une souris a les extrémités contracturées, elle semble devoir mourir en peu d'heures ; il suffit alors de lui injecter du sérum de lapin réfractaire au tétanos pour la guérir presque à coup sûr, et cela si rapidement que quelques jours après elle ne semble pas avoir été malade. »

Mais non seulement les résultats cliniques, mais encore les résultats expérimentaux montrèrent bientôt que l'on s'était trop hâté de croire à la complète efficacité de la nouvelle méthode de traitement.

Kitasato lui-même, en août 1892, reconnaît que le traitement est souvent impuissant lorsqu'il n'est appliqué qu'après l'apparition des symptômes tétaniques. Il relate l'expérience suivante : Dix souris sont infectées à l'aide de spores tétaniques. Au moment où apparaissent les contractures, c'est-à-dire au bout de 35 heures, huit d'entre elles reçoivent 1 centimètre cube de sérum très actif. Les deux autres succombent au bout de 55 heures. Des huit ayant reçu le sérum, cinq meurent 25 heures après les animaux témoins ; les trois restantes, ayant reçu jusqu'à trois injections, survivent, mais en présentant pendant des semaines de la contracture des membres atteints. Il conclut que le sérum antitétanique est d'autant plus efficace qu'il est injecté plus rapidement

après la toxine et qu'il est souvent sans action quand les accidents tétaniques ont éclaté.

Dans le numéro de février 1853 des *Annales de l'Institut Pasteur*, MM. Roux et Vaillard ont précisé les limites dans lesquelles s'exerce l'action du sérum antitétanique. Ils ont expérimenté sur le cobaye avec du sérum de cheval immunisé par des injections de toxine iodée et sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° Injectées avant la toxine tétanique, les doses même très petites de sérum antitoxique, empêchent le développement du tétanos;

2° Injecté en même temps que la toxine, le sérum, même en grande quantité, ne peut entraver la production d'un tétanos local.

3° Injecté après la toxine, mais avant le début du tétanos, sans arrêter le développement d'un tétanos local, le sérum peut empêcher la mort si la dose est suffisante. La dose doit être d'autant plus élevée que l'injection est pratiquée plus tardivement après l'introduction de la toxine. Même très forte, elle est inefficace, si l'on a attendu trop longtemps après l'injection de toxine.

4° Les injections de toxines faites au niveau de la poitrine ou de l'abdomen déterminent un tétanos plus rapide, plus difficile par conséquent à arrêter dans son développement que les injections pratiquées aux membres.

5° Le sérum échoue le plus souvent dans le tétanos à marche rapide, même lorsque l'injection

suit de près l'infection. Il réussit dans le tétanos à marche lente sans qu'il y ait à craindre une éclosion tardive du mal, si l'on a soin d'enlever en même temps le foyer de l'infection.

Expérimentalement, on peut prévenir le tétanos en injectant le sérum soit avant la toxine, soit dans un délai assez court, variable avec les animaux ; mais l'on n'arrive pas, contrairement aux assertions prématurées de Behring, à guérir le tétanos une fois déclaré.

MM. Roux et Vaillard émettent l'opinion qu'au moment de l'apparition des premiers symptômes tétaniques, la toxine élaborée a déjà altéré les cellules de l'organisme et l'altération des éléments cellulaires ne peut être alors corrigée par l'antitoxine.

On serait plutôt tenté de se ranger à l'hypothèse de MM. Courment et Boyon. La toxine tétanique, imprégnant les tissus, serait l'agent d'une fermentation d'où sortiraient les vrais poisons agissant sur les éléments nerveux ; cette fermentation exige pour se produire certaines conditions de température, car la grenouille n'est pas sensible à la toxine tétanique, si elle est maintenue à une basse température.

Le temps nécessaire à l'accomplissement de cette fermentation mesurerait exactement l'intervalle constant qui existe entre l'injection de toxine et l'apparition des premiers accidents.

On ne s'étonne pas, après avoir passé en revue :

les essais de laboratoire sur la puissance thérapeutique du sérum antitétanique, que la sérothérapie du tétanos ne donne que des résultats douteux chez l'homme.

D'ailleurs, les cas publiés jusqu'ici ne sont pas encore assez nombreux pour permettre de décider quelle peut être l'influence bienfaisante du sérum antitétanique en clinique.

Baginsky fit le premier des injections de sérum antitétanique fourni par Brieger, à un enfant de neuf mois. Le résultat fut malheureux. Il est vrai que le sérum avait été employé trop tard et en trop petite quantité.

On a publié huit succès en Italie avec l'antitoxine préparée par MM. Tizzoni et Cattani. Mais la plupart de ces guérisons étaient relatives à des tétanos à marche lente et se seraient peut-être produites sans intervention.

Renon a traité sans succès deux cas de tétanos par les injections de sérum, malgré l'emploi de doses élevées.

Behring n'a enregistré qu'une guérison sur dix observations.

Roux et Vaillard ont obtenu deux succès sur sept cas.

Malgré ces résultats peu encourageants, il ne faudrait pas dédaigner d'avoir recours au sérum antitoxique dans le traitement du tétanos humain, car si ce sérum ne peut rien sur la toxine qui a déjà influencé les éléments cellulaires, il empêche

du moins l'effet funeste de la toxine qui est élaborée après l'injection.

Roux et Vaillard conseillent la conduite suivante : injecter le plus tôt possible et du premier coup 100 cc. de sérum très actif sous la peau ou de préférence dans le péritoine, si on est sûr de l'asepsie du sérum, afin de faciliter son absorption rapide. Retrancher le foyer d'infection et continuer la même dose de sérum pendant deux jours encore. Si le foyer d'infection n'a pas été supprimé, nouvelle injection de sérum quelques jours plus tard, afin de prévenir le retour offensif du tétanos.

En ce qui concerne la prévention, le sérum est un agent précieux, mais il est assez difficile d'en saisir l'indication.

M, Vaillard note les cas dans lesquels il est indiqué de pratiquer des injections préventives de sérum :

- 1^o Dans les plaies contuses souillées de terre ;
- 2^o Après les opérations connues pour être le point de départ du tétanos, telle que la castration chez l'homme.

Si tantôt il était difficile d'expliquer comment le pouvoir préventif du sérum antitétanique existe indépendamment du pouvoir curatif, contrairement à ce qui se passe pour le sérum antidiphthérique, cela tient à ce que l'on est pas encore fixé sur le mode d'action du sérum antitoxique.

Après la découverte du pouvoir antitoxique du

sérum de vaccinés, les auteurs allemands s'arrêtèrent à l'explication la plus simple. Ils pensèrent que la substance de nature indéterminée appelée toxine était modifiée ou neutralisée par l'antitoxine. Mais cette hypothèse ne répondit pas longtemps aux faits.

Les recherches de Metchnikoff sur le hog-choléra, de M. Issaef sur la pneumonie, de Pfeiffer sur le choléra, de Sanarelli sur le vibrion avicide et la fièvre typhoïde, montrèrent que le sérum des animaux vaccinés contre ces maladies protégeait bien un organisme neuf contre les micro-organismes, mais restait sans aucune action sur leurs produits de culture.

Il devenait donc impossible de confondre le pouvoir préventif avec le pouvoir antitoxique. On peut se demander, dès lors, si le sérum antitétanique possède réellement un pouvoir antitoxique, c'est-à-dire si ce sérum renferme une substance qui neutralise directement la toxine tétanique. C'est là un problème dont la solution ne serait possible qu'à la condition de connaître la nature chimique de la toxine et de pouvoir noter les transformations qu'elle subirait *in vitro* par le contact de l'antitoxine.

Cette expérience étant impraticable, nous devons nous rejeter, pour juger la question, sur les effets produits chez l'animal par les injections du mélange de toxine et d'antitoxine. Dans ces conditions, l'action de la toxine est annulée ; mais cela

tient-il à ce que la toxine est neutralisée dans le mélange par l'antitoxine ; ou bien à ce qu'elle rencontre un organisme qui se défend contre son atteinte avec l'aide du sérum antitoxique ? C'est très probablement ce dernier mécanisme qui est le vrai, car le mélange de toxine et d'antitoxine injecté à hautes doses se montre toujours toxique, preuve qu'il n'y a pas neutralisation exacte. C'est l'opinion soutenue par M. Roux, au Congrès de Budapest :

« Rien n'est plus difficile, dit-il, que de saisir le point exact de la prétendue saturation de la toxine par l'antitoxine. M. Buchner a déjà vu qu'un mélange qui n'agit pas sur la souris, est actif sur le cobaye. Un mélange de 900 parties de toxine avec une de sérum est inoffensif à la dose d'un demi-centimètre cube pour huit cobayes sur dix ; mais il en est deux dans le lot qui prendront un tétanos plus ou moins sévère et se comporteront comme des réactifs plus sensibles, en montrant qu'il y a encore du poison libre dans la liqueur. Diminuons la proportion de toxine et mettons 500 parties de toxine avec une de sérum. Un demi-centimètre cube de ce nouveau mélange ne produit aucun effet, mais 3 cc. donneront le tétanos. Il n'y a donc pas là la netteté d'une réaction chimique, soit que nous manquions d'un réactif suffisant pour nous indiquer le point de saturation, soit que toxine et antitoxine continuent à exister côte à côte.

« Les expériences suivantes (Roux et Vaillard) parlent en faveur de cette dernière idée. Cinq cobayes neufs reçoivent un demi-centimètre cube du mélange suivant : toxine 900 parties, sérum une partie; aucun ne prend le tétanos. A cinq autres cobayes de même poids, ayant les meilleures apparences de santé, mais qui ont été immunisés quelque temps auparavant contre le vibron de Massouah, on injecte le même liquide à la même dose; ils prennent le tétanos. De semblables cobayes pourront être rendus tétaniques avec un tiers de centimètre cube d'un mélange de 500 parties de toxine pour une de sérum.

« Des cochons d'Inde qui reçoivent d'abord un centimètre cube de sérum préventif, actif au trillionième, c'est-à-dire une quantité capable de les immuniser des milliers de fois, puis une dose mortelle de toxine tétanique restent bien portants dans les conditions ordinaires. Plusieurs d'entre eux prendront le tétanos, si on leur injecte ensuite des produits microbiens, tels que ceux du bacille de Kiel, du *bactérium coli*, et d'autres bactéries. La toxine n'est donc pas détruite puisqu'elle donne le tétanos, même après plusieurs jours, aux cobayes dont on modifie la résistance. »

Il est donc infiniment probable que le sérum antitétanique ne possède pas de véritable pouvoir antitoxique et que ce soi-disant pouvoir antitoxique n'est autre chose qu'une influence exercée par ce sérum sur l'organisme, lequel se trouve

dès lors en situation de résister victorieusement à l'infection et à l'empoisonnement microbien.

Sérum antidiphthérique. — Si les insuccès de la sérothérapie du tétanos ne nous font pas désespérer de l'avenir de cette méthode, c'est que les premiers résultats obtenus avec le sérum antidiphthérique ne furent guère plus encourageants.

M. Henoch, à la société de médecine de Berlin, en 1892, constatait la complète inefficacité du sérum de Behring. Mais bientôt les statistiques vinrent montrer la puissance de ce mode de traitement. La première statistique publiée est celle de MM. Erlich, Kossel et Wasserman comprenant 220 cas.

Le sérum de Behring donne entre les mains de M. Schubert une mortalité de 18 0/0 sur 34 cas et entre celles de M. Canon une mortalité de 20 0/0 sur 15 observations. M. Kossel constate 23 décès 0/0 sur 233 enfants et conclut que la mortalité est d'autant plus élevée que le sérum est injecté plus longtemps après le début et que l'enfant est en plus bas âge. Au-dessus de neuf ans, tous les enfants guérissent.

M. Korte apporte une statistique comparative. Pour 121 enfants traités par le sérum de Behring à l'hôpital Urban de Berlin, la mortalité est de 35 0/0, tandis qu'elle est de 53 0/0 sur 106 enfants privés de traitement sérothérapique.

Le sérum d'Aronsen a été employé par Katz et

Baginsky. Le premier signale une mortalité de 130/0 et l'extrême rareté de la propagation de l'angine au larynx. Baginsky note la même mortalité, c'est-à-dire 21 morts sur 163 cas.

La statistique rapportée par M. Roux au Congrès de Budapest comporte 300 dont 169 angines et 131 croups.

Parmi les angines il faut séparer celles où le bacille de Löffler existe seul et celles où il est associé à d'autres microbes. Dans cette première catégorie rentrent 120 cas dont 9 morts desquels on pourrait soustraire 7 décès qui ont eu lieu dans les vingt-quatre premières heures de séjour à l'hôpital et qui par conséquent n'ont rien à voir avec le traitement sérothérapique. Il reste donc 2 morts sur 113 cas, soit 1,7 0/0, tandis qu'avant l'application du traitement sérothérapique la mortalité était de 41 0/0.

En ce qui concerne les angines d'où le bacille diphtérique est associé à d'autres microbes, celles où le streptocoque vit côte à côte avec le bacille de Löffler fournissent encore une mortalité de 34,2 0/0.

Quant à celles où le microbe associé se trouve être le coccus Brissou ou le staphylocoque, on ne relève parmi elles aucun décès.

Dans les cas de diphtérie à complications laryngobronchiques, ceux qui n'ont pas donné lieu à une opération au nombre de dix, ne donnent qu'un cas malheureux, cas où il y avait du reste associa-

tion du streptocoque. Les croupes trachéotomisés donnent 24 0/0 de mortalité quand le bacille diphtérique existe seul, 50 0/0 de mortalité quand le staphylocoque est associé au bacille de Löffler, enfin 57 0/0 de mortalité quand le streptocoque est le microbe symbiotique du bacille diphtérique. Dans ce dernier cas même l'abaissement de la mortalité est encore très sensible, puisqu'avant la la sérothérapie, la mortalité était de 80 0/0, d'après MM. Martin et Chaillou, dans les croupes produits par l'association du streptocoque et du bacille de Löffler.

Un grand nombre de statistiques ont été publiées depuis. M. Heim, à l'hôpital Saint-Joseph de Vienne, a traité jusqu'au 4 novembre 1894, par le sérum de Behring, 27 diphtériques dont 20 ont guéri : mortalité de 22 0/0. A partir du 4 novembre, le sérum fait défaut, le traitement antitoxique n'est plus appliqué. Pendant cette période, on observe 32 cas de diphtérie, dont 21 suivis de mort, soit une mortalité de 65,6 0/0. Dès l'arrivée d'une nouvelle quantité de sérum, le traitement antitoxique a été recommencé; sur 21 cas ainsi traités, 4 ont été suivis de mort, 5 ont guéri, 12 sont encore en traitement, mais sur ces derniers cas, 10 promettent une issue favorable, ce qui donnera une mortalité probable de 28,5 0/0.

Sur 1.695 cas de diphtérie traités dans le service de M. Heim au cours des dix dernières années, 857, soit 51,1 0/0 ont été suivis du mort ;

en 1894, avant le traitement antitoxique, la mortalité dans le même service était de 52,5 0/0.

Lebreton et Magdelaine, du 1^{er} octobre au 25 décembre 1895, ont traité par le sérum antitoxique, à l'hôpital des Enfants-Malades, 258 diphtériques, sur lesquels ils n'ont eu que 31 décès, soit une mortalité de 12 0/0. Si de ces 31 décès on retire 8 cas dans lesquels les enfants ont succombé dans les vingt-quatre heures qui ont suivi leur admission, et par conséquent sans avoir subi le traitement antitoxique, il reste 250 cas avec 23 décès, soit une mortalité de 9,2 0/0.

19 trachéotomisés ont fourni 9 décès, soit une mortalité de 37,5 0/0.

Sur les 258 malades, 147 présentaient des associations microbiennes et ont fourni d'ailleurs 19 des 31 décès.

MM. Sevestre et Meslay ont donné la statistique suivante : Sur 150 diphtéries, ces auteurs ont observé 135 guérisons et 15 morts, soit une mortalité générale de 10 0/0. Si on élimine les cas de mort survenus pendant les vingt-quatre premières heures après l'entrée à l'hôpital, on ne trouve plus que 10 décès, ce qui réduit la mortalité à 6,66 0/0. Ces 150 cas se décomposent de la façon suivante :

a) Angines diphtériques pures : 29 cas avec un seul décès par angine toxique, survenus dix-neuf heures après l'entrée ; mortalité 3,44 0/0.

b) Angines diphtériques avec associations micro-

biennes : 24 cas avec 3 décès ; mortalité globale 12,5 0/0 ; mortalité réduite 8,33 0/0.

c) Angine avec croups à diphtérie pure : 54 cas avec 4 décès ; mortalité globale 7,40 0/0 ; mortalité réduite 5,55 0/0.

d) Angines avec croups à diphtérie associée : 21 cas avec 5 décès, dont 2 seulement après vingt-quatre heures ; mortalité globale 23,80 0/0 ; mortalité réduite 9,52 0/0.

e) Croups sans angine à diphtérie pure : 13 cas avec 2 décès ; mortalité 15,38 0/0.

f) Croups sans angine à diphtérie associée : 9 cas sans un seul décès.

Les cas de croup ont donné lieu à 31 interventions, qui se répartissent ainsi :

1° Croups trachéotomisés : 18 cas avec 7 morts ; mortalité 38 88 0/0.

2° Croups tubés : 9 cas avec 2 décès ; mortalité 22,22 0/0.

3° Croups tubés puis trachéotomisés : 4 cas sans un seul décès.

Baginsky a rapporté 525 cas de diphtérie traités par la sérothérapie, à l'hôpital Frédéric de Berlin, du 15 mars 1894 au 15 mars 1895. On s'est servi d'abord du sérum d'Aronson, puis de celui de Behring. L'épidémie qui régnait alors était une des plus graves, car pendant les mois d'août et de septembre où, faute de sérum la médication a été suspendue, la mortalité a été de 52 0/0, tandis que les quatre années précédentes elle avait été

de 50 0/0, de 33 0/0, de 36 0/0 et de 42 0/0, ce qui donne une moyenne de 41 0/0. Or, sur les 525 cas correspondant à la période pendant laquelle la sérothérapie fut employée, la mortalité n'atteint que le chiffre de 15.81 0/0.

Cet auteur a établi des tableaux comparatifs de la mortalité aux divers âges, avant l'emploi de la sérothérapie (de 1890 à 1894) et pendant la mise en œuvre de cette médication :

	Age.	diphtériques. Nombre de	Décès.	Mortalité.
1890-1894. . .	0- 2	243	154	63.36 0/0
— . .	2- 4	333	176	52
— . .	4- 6	274	104	37.98
— . .	6- 8	197	54	27.40
— . .	8-10	124	24	19.35
— . .	10-12	73	11	15.04

Pendant l'emploi de la sérothérapie :

Age.	Nombre de diphtériques.	Décès.	Mortalité.
0- 2	87	22	25.28 0/0
2- 4	146	25	17.12
4- 6	116	20	17.24
6- 8	79	9	11.39
8-10	58	3	5.71
10-12	20	2	10

La sérothérapie est d'autant plus efficace qu'elle est employée plus près du début de la diphtérie ; c'est ce qui ressort du tableau suivant dressé par le même auteur :

	Mortalité.
Cas traités à partir du 1 ^{er} jour.	25 0/0
— 2 ^e jour.	10
— 3 ^e jour.	14
— 4 ^e jour.	23
— 5 ^e jour.	25
— 6 ^e jour ou au delà	25 à 60

M. D'Astros (de Marseille) a fourni une statistique portant sur 73 cas, qui ont donné 52 guérisons et 21 décès, soit une mortalité de 28.7 0/0. Ces 73 cas se répartissent en 34 angines sans croup, 38 croups avec ou sans angine, une conjonctivite diphtérique. Les 34 angines sans croup ont fourni 26 guérisons et 8 décès : mortalité 23.5 0/0. Les 38 croups ont donné 25 guérisons et 13 décès : mortalité 34 0/0. 8 de ces croups ont guéri sans opération. Dans les 30 autres cas, il a fallu recourir à l'intubation. Ces 30 croups intubés ont fourni 17 guérisons et 13 décès, soit une mortalité de 43.3 0/0. La mortalité qui était les années précédentes à l'hôpital de la Conception où ces observations ont été faites, de 89 0/0 pour l'ensemble des croups, est tombée sous l'influence de la sérothérapie à 30 0/0 pour la totalité des croups et à 34 0/0 pour les croups diphtériques seuls.

Mya (de Florence) a eu 22 morts et 90 guérisons sur 112 cas de diphtérie traités par le serum de Behring. Dans une première série de 51 cas, il s'agissait de diphtérie du pharynx et du larynx :

cette série a donné 15 morts, soit une proportion de 29,4 0/0, tandis qu'avant la sérothérapie la mortalité atteignait la proportion de 50 0/0. Une deuxième série comprend 43 cas de diphtérie simple du larynx, avec 7 morts et 36 guérisons. Une dernière série où tous les malades ont guéri rapidement renferme 18 cas de diphtérie pharyngée avec commencement de propagation au larynx. Le diagnostic a toujours été contrôlé bactériologiquement.

M. H. Monod (Académie de médecine, 17 décembre 1895) a montré quelle était l'influence sur la mortalité de l'emploi du sérum antidiphtérique, autant du moins que la statistique encore récente permet de l'apprécier. Des résultats de la statistique mortuaire des 108 villes de France ayant plus de 20.000 habitants, il ressort que de 1888 à 1894 le nombre des décès par diphtérie sur cet ensemble de population qui représente 8.150.000 habitants, avait été en moyenne de 2.627 pour le premier semestre. Depuis le 1^{er} janvier 1895, c'est-à-dire depuis l'époque de la distribution du sérum antidiphtérique dans toute la France, le nombre des décès par cette maladie s'est abaissé à 904 pour les six premiers mois, soit une diminution de 65,6 0/0.

M. Sevestre a rapporté la statistique des cas de diphtérie traités à l'hôpital des Enfants-Malades pendant l'année 1895. Le nombre des enfants reçus au pavillon de la diphtérie est de 1.140 ;

158 sont morts, soit une mortalité de 13,85 0/0. Si l'on retranche de cette statistique 71 malades ayant succombé dans les 24 heures qui ont suivi leur admission, on arrive au chiffre de 1.069 enfants avec 87 décès, ce qui donne pour la mortalité générale une proportion de 8,13 0/0.

Les cas de diphtérie pure, sans association microbienne, au nombre de 392 avec 39 décès, ont donné une mortalité globale de 9,94 0/0 et une mortalité réduite de 4,33 0/0, 23 décès ayant eu lieu dans les 24 heures qui ont suivi l'entrée des petits malades.

Pour les diphtéries associées, au nombre de 486, les chiffres correspondants sont de 19,34 et de 12,11 0/0; en d'autres termes, la diphtérie associée a donné une mortalité double de celle de la diphtérie pure.

Dans les diphtéries compliquées de streptococcie, ajoute M. Sevestre, on pourra employer le sérum de Marmorek, mais sans en attendre une action bien positive; tout au plus sera-t-on en droit d'espérer une modification dans l'état de la gorge et des ganglions, sans pouvoir compter sur une action antitoxique.

Citons encore les statistiques suivantes : Kuntzen 25 cas, mortalité 12 0/0 ; Ranke 22 cas, mortalité 18 0/0 ; Bokai 35 cas, mortalité 14 0/0 ; Rumpf 26 cas, mortalité 8 0/0.

Il n'y a qu'à s'incliner devant toutes ces statistiques; cependant elles ne suffisent pas à entraîner

la conviction de tous. Ceux qui restent sceptiques malgré la surabondance de preuves invoquent pour se justifier d'assez bonnes raisons.

Les améliorations apportées dans l'hygiène, la désinfection des salles d'hôpital, l'antisepsie pratiquée par les lavages répétés de la bouche et des fosses nasales, l'isolement des broncho-pneumoniques dans beaucoup de services hospitaliers ont certainement contribué à l'abaissement de la mortalité par diphtérie.

Il faut beaucoup de bonne volonté pour se rendre à l'argument suivant, à savoir que le début du traitement sérothérapique a coïncidé avec la diminution de virulence de la diphtérie ; car il est bien difficile d'admettre que cette virulence se soit affaiblie à la même époque dans tous les pays, les statistiques émanant des contrées les plus diverses.

Mais les adversaires de la sérothérapie semblent triompher lorsqu'ils objectent que les statistiques brillantes qu'on leur présente renferment un grand nombre de cas bénins qui avant la sérothérapie n'auraient pas été comptés comme angines diphtériques et qui élèvent considérablement le taux des guérisons.

Est réputée diphtérique toute angine où l'on décele le bacille de Löffler. Or il est certain que ce moyen de diagnostic n'est pas rigoureusement scientifique et qu'en lui accordant toute confiance, on s'expose à ranger sous l'étiquette diphtérie bien des maux de gorge qui n'ont en aucune façon les

allures cliniques de la diphtérie. Bien plus, le bacille de Loeffler peut se rencontrer dans la bouche de sujets sains. M. Lichtwitz (de Bordeaux) a examiné au point de vue bactériologique l'eschare qui succède à l'amygdalotomie et qui simule parfois une fausse membrane. L'ensemencement a été pratiqué sur sérum dans 27 cas pris au hasard. On a trouvé 11 fois le bacille de Loeffler soit isolé (2 cas), soit associé (9 cas) à d'autres microbes. Dans les 16 autres cas, il n'existait que divers microorganismes (staphylocoques, diplocoques).

L'état des malades chez lesquels on a constaté le bacille de Loeffler, ne différait en rien de celui des autres, tant au point de vue local que général.

Comme autre preuve de la présence du bacille de Loeffler chez des sujets n'offrant en rien le tableau clinique de la maladie de Bretonneau, citons l'observation de M. Legendre.

Le bacille diphtérique a persisté dans le mucus nasal d'un enfant, tantôt à l'état virulent, tantôt dépourvu de virulence pendant plus de quinze mois après une angine. Des lavages répétés des cavités nasales et pharyngiennes avec une solution à 5 0/0 de liqueur de Labarraque, faisaient momentanément disparaître ce bacille, mais dès qu'on cessait les irrigations, l'enfant devenait triste, perdait l'appétit et les cultures du mucus nasal décelaient de nouveau le microbe.

M. Sevestre avait déjà signalé la persistance du

bacille de Loeffler dans certains cas jusque pendant un mois chez des petits malades guéris de la diphtérie.

M. Netter rappelle également que le bacille de Loeffler peut exister chez des sujets ne présentant aucun signe d'angine diphtérique.

A l'appui de cette opinion, il rapporte qu'en 1891, à l'hôpital d'Aubervilliers, il a observé, dans un local bien isolé, une petite épidémie de diphtérie dont le point de départ était un enfant venant de l'hôpital des Enfants-Malades, qui n'avait pas trace d'angine.

M. Catrin signale une observation publiée en Angleterre : la salive d'un sujet parfaitement sain, guéri de son angine depuis sept mois, renfermait le bacille de Loeffler; ce sujet a communiqué la diphtérie à trois individus sains dont l'un est mort.

Il est intéressant de rapprocher de ces faits les observations de MM. Widal et F. Bezançon. Ces expérimentateurs ont comparé un à un les caractères morphologiques et biologiques de 122 échantillons de streptocoques pris sur l'amygdale et ont reconnu que tous les prétendus signes distinctifs des streptocoques de la bouche normale ou malade sont illusoires.

Le fait que le streptocoque se trouve toujours à la surface ou dans la profondeur de l'amygdale saine ou malade prouve que la présence de ce microbe sur les tubes à culture ne peut guère aider au diagnostic des angines.

D'autre part, si les streptocoques isolés de la bouche des angineux ont quelquefois une certaine virulence, il résulte des recherches de ces auteurs que leur action pathogène n'est pas assez constante pour qu'on puisse établir rapidement, en vue du diagnostic clinique, leur distinction d'avec les streptocoques de la bouche normale.

Il est évident que le diagnostic bactériologique, tout en étant d'une sûreté plus grande que le diagnostic clinique, laisse encore place à l'erreur. Pour établir une statistique, réellement scientifique des résultats de la sérothérapie, il faudrait se baser sur des cas de diphtérie vraie, non pas des cas où on a décélé le bacille de Löffler, mais des cas où l'empoisonnement diphtérique est en voie de se réaliser.

Déjà M. Widal a imaginé un moyen d'exactitude scientifique de diagnostiquer la fièvre typhoïde. Ce moyen est basé sur la façon dont agit le sérum d'un malade sur une culture en bouillon de bacilles d'Eberth.

MM. Chantemesse et Widal avaient montré, en 1892, que dans la fièvre typhoïde, même avant la convalescence, le sérum humain possédait des propriétés thérapeutiques très marquées contre l'infection typhique expérimentale. Il était donc naturel de rechercher si le sérum des typhiques ne possédait pas, au cours de la maladie comme après la convalescence, la propriété d'agglutiner *in vitro* les bacilles d'Eberth épars dans une culture, et si

cette réaction ne pouvait aider en clinique au diagnostic souvent si difficile de la dothiémentérie.

A ce point de vue, M. Widal a examiné le sérum de six typhiques aux septième, douzième, quinzième, seizième, dix-neuvième, vingt et unième jours de la maladie. Il a chaque fois constaté, avec la plus grande facilité et la plus grande netteté, l'action immobilisante et agglutinante de ce sérum sur la culture en bouillon du bacille d'Eberth.

Voici comment il convient de procéder ; on puise aseptiquement, dans la veine du pli du coude, une petite quantité de sang avec une seringue stérilisable. On décante le sérum et on en ajoute quelques gouttes à un tube de bouillon dans la proportion d'une partie de sérum pour 10 à 15 parties de bouillon.

Avec 4 cc. de bouillon par exemple, on met 8 gouttes de sérum et l'on porte à l'étuve à 37°. Au bout de vingt-quatre heures, le bouillon n'est que légèrement troublé ; quelques flocons se sont précipités au fond, et une poussière blanchâtre, plus ou moins épaisse, se trouve en suspension dans toute la hauteur du tube. La réaction à l'œil ne peut être aussi nette que lorsqu'on a ajouté au bouillon du sérum d'animal immunisé.

M. Widal obtint cette netteté deux fois, notamment dans un fait de fièvre typhoïde grave au quinzième jour de la maladie ; mais il est des cas où les flocons sont à peine appréciables, et l'aspect, à première vue, moins typique.

Il suffit parfois d'agiter le tube et de le comparer à une culture typhique en bouillon simple pour saisir immédiatement des différences appréciables. Tandis que la culture en bouillon ordinaire présente un trouble parfait et, regardée par transparence, offre un aspect moiré tout à fait spécial, le tube additionné de sérum, vu sous un certain angle, présente un trouble apparent du seulement à un précipité constitué par une très fine poussière qui n'est qu'une agglomération de microbes.

D'autre part, le bacille typhique, mis en présence du sérum de personnes bien portantes ou atteintes d'affections autres que la fièvre typhoïde est toujours resté isolé et mobile sous le microscope.

Du reste le sérum de typhiques n'a aucune action sur les cultures du colibacille.

M. Dieulafoy confirme les résultats obtenus par M. Vidal.

M. Rendu signale le cas d'une femme de 21 ans présentant exactement le tableau symptomatique de la fièvre typhoïde, sauf l'existence des taches rosées lenticulaires. Le diagnostic restait en suspens, mais les symptômes généraux faisaient pencher plutôt vers l'idée d'une fièvre continue. Il n'en était cependant rien.

L'addition d'une petite quantité de sérum de cette malade à une culture en bouillon du bacille d'Eberth ne provoqua ni immobilisation, ni ag-

glutination des microbes. Le diagnostic de fièvre typhoïde probable était donc erroné, ce que prouva l'évolution ultérieure de la maladie.

M. P. Courmont apporte quelques éléments nouveaux sur cette question.

Il a expérimenté l'action du sérum sur le bacille d'Eberth et sur le bacillus coli dans neuf cas de fièvre typhoïde certaine et dans deux cas douteux.

Les réactions positives d'immobilisation et d'agglutination du bacille d'Eberth dans les cultures ont été obtenues constamment avec le sérum des neuf typhiques. Le résultat a été négatif dans les deux cas douteux.

Les autres sérums employés (pneumonie, pleurésie, tuberculose aiguë, sérum de cheval antidiphthérique et antistreptococcique) sont restés sans action sur les cultures du bacille d'Eberth...

Le sérum du typhique donne des réactions partielles positives sur les cultures du bactérium coli, en employant les mêmes doses que pour le bacille d'Eberth. D'autres sérums pathologiques (tuberculose aiguë) ont la même action sur le bactérium coli.

Le sérum des typhiques a réciproquement une action très marquée sur les cultures du bacille de Löffler et du staphylocoque, mais il n'en exerce aucune sur le pyocyanique et le streptocoque.

La réaction du sérum d'un typhique sur un bacille ne prouve donc pas qu'on soit en présence

du bacille d'Eberth, et la réaction d'un sérum sur le bactérium coli ne démontre pas davantage qu'on ait affaire à une fièvre typhoïde; mais la réaction d'un sérum vis-à-vis du bacille d'Eberth semble bien ne se rencontrer que dans les cas de dothiéntérie.

Nous nous sommes quelque peu étendu sur ces faits, parce que cette méthode de diagnostic que son auteur, M. Widal, appelle séro-diagnostic, est peut-être applicable à la diphtérie. Certes, il ne faudrait pas reculer l'injection de sérum antidiphtérique, jusqu'à ce que ce diagnostic soit pratiqué, c'est-à-dire jusqu'à ce que l'on ait reconnu l'empoisonnement du sang; mais tous les cas où l'intoxication diphtérique aurait été constatée par cette nouvelle méthode serviraient de base solide à une statistique portant sur les résultats de la sérothérapie.

Comme il est téméraire de conclure par analogie surtout dans le domaine bactériologique, on peut envisager le cas où cette méthode ne donnerait aucun résultat dans la diphtérie. On pourrait peut-être alors songer à un autre procédé. Il n'est pas déraisonnable de s'imaginer que la culture bleue du bacille pyocyanique mise en présence de produits de culture de certains microbes, celui de la diphtérie par exemple, pourrait présenter des changements de coloration différents pour chaque toxine microbienne, caractéristique pour chacune d'elles; que le mélange de la culture pyocyanique

on de la pyocyanine avec la toxine diphtérique par exemple, donnerait une coloration rouge, je suppose, et que cette coloration rouge ne s'obtiendrait que par ce mélange là.

Si ce point était acquis, et comme nous savons d'autre part, ainsi que M. Bouchard nous l'a appris, que les toxines microbiennes s'échappent par le rein, l'urine d'un diphtérique, c'est-à-dire l'urine renfermant des toxines diphtériques, additionnée d'une certaine quantité de culture pyocyanique, présenterait probablement la même coloration rouge. Au lieu de l'urine, on pourrait se servir du sérum, comme dans la méthode de M. Widal. Du reste, ce dernier expérimentant avec l'urine de typhique, a obtenu des résultats moins nets et moins constants qu'avec le sérum.

Ce procédé révélerait donc l'intoxication diphtérique, c'est-à-dire la diphtérie vraie ; car il n'y a diphtérie que lorsque la toxine diphtérique se répand dans l'organisme. Il n'y a pas diphtérie lorsque le bacille de Löffler habite la gorge sans lancer ses poisons dans la circulation.

CONCLUSIONS

Les sérums artificiel, normal et antitoxique produisent tous l'hyperazoturie, l'hyperthermie et l'hypoleucocytose, mais à des doses variables et des degrés divers.

Ces sérums se comportent tous comme des excitants de la nutrition ; cette action est masquée pour le sérum antitoxique par son pouvoir thérapeutique spécifique.

BIBLIOGRAPHIE

- Achalme.* — La sérothérapie. Bibliot. Charcot-Debove, 1895.
- Arloing.* — Traitement des tumeurs malignes par le sérum d'âne normal. Académie de médecine : séance du 12 mai 1896.
- Audebert.* — Des injections de sérum artificiel en obstétrique. Congrès de gynécologie, d'obstétrique et de pédiatrie, tenu à Bordeaux du 8 au 14 août 1895.
- Augagneur.* — Injections de sérum d'âne à des cancéreux et des syphilitiques ; Société française de dermatologie et de syphiligraphie : 7^e session tenue à Paris du 9 au 11 avril 1896.
- Baginski.* — 13^e congrès de médecine interne de Munich, séance du 2 avril 1895.
- Bargellini.* — Contribution à l'étude de l'immunité vaccinale : *Revista d'Igiene e sanita pubblica*, mai 1894.
- Barré.* — Société de thérapeutique, 27 mai 1896.
- Bertin et Picq.* — Sur l'influence de la transfusion du sang de chèvre sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin : Académie de médecine, 15 juillet 1890.
- Hematothérapie : Résultats expérimentaux et cliniques ; 2^e congrès pour l'étude de la tuberculose, 28 juillet 1891.

Bosc et Vedel. — Société de biologie, 20 juin et 4 juillet 1896.

Catrin. — Société médicale des hôpitaux, 15 février 1895.

Charin. — Société de biologie, 9 mai 1896.

Charrin et Desgrez. — Société de biologie, 18 juillet 1896.

Chéron. — Introduction à l'étude des lois générales de l'hypodermie. Paris 1893.

Claisse. — Société de biologie, 18 juillet 1896.

Courmont. — Société de biologie, 25 juillet 1896.

Daremborg. — Propriété globulicide du sang. Arch. méd. expérimentale, 1891.

Dastre et Loye. — Le lavage du sang. Archives de physiologie 1888, p. 93 et 1889 p. 253.

Debove et Bruhl. — Société médicale des hôpitaux, 22 mars 1893.

Delbet. — Académie de médecine, 2 juillet 1895.

Desgrez. — Contribution à l'étude des sérums. Thèse de Paris, 1895.

Dieulafoy. — Académie de médecine, 7 juillet 1896.

Eloy. — Union médicale, 4 janvier et suiv. 1885.

Ewing. — La leucocytose dans la diphtérie. New-York medical Journal. 3 août 1895.

Feulard — Sur la valeur thérapeutique des injections de sérum de chien. Semaine médicale, 1891 p. 287.

Forque. — Soins à donner aux blessés et opérés. Semaine médicale, 15 juin 1895.

Fournier. — Traitement de la syphilis. Paris, 1892.

Gabritchewsky. — Vratch n° 5, 1895.

— Annales de l'institut Pasteur, 1895.

Gilbert et L. Fournier. — Essais de sérothérapie dans la syphilis. Semaine médicale, 1895 p. 181.

Godefroy. — Revue de médecine, 10 décembre 1885.

Haffter. — Injection intra-péritoniale d'eau salée pour anémie consécutive à l'avortement. Correspondenz Blatt für Schweizer Aertze, 1^{er} janvier 1890

- Hayem.* — Traitement des cholériques à l'hôpital Saint-Antoine. Bulletin de l'Académie de médecine, 8 novembre 1892.
- Héricourt.* — Le sérum du sang de chien dans le traitement de la tuberculose chez l'homme. 2^e Congrès pour l'étude de la tuberculose, 28 juillet 1891.
- Hutinel.* — Effets des injections sous-cutanées chez les enfants tuberculeux. Semaine médicale, 16 mars 1895.
- A. Kolmann.* — Blutseruminjectionen gegen syphilis. Deutsche med. Wochensch., n^o 36, 1892.
- Kortmann.* — Les injections hypodermiques d'eau salée dans les anémies aiguës. Deutsch. med. Woch., n^o 16, 1892.
- Lebreton et Magdelaine.* — Société médicale des hôpitaux, 1^{er} février 1895.
- Legendre.* — Société médicale des hôpitaux, 8 mars et 13 décembre 1895.
- Lejars.* — Société de biologie, 9 mai 1896.
- Lépine.* — Le lavage du sang. Semaine médicale, 1896, p. 233.
- Lichtwitz.* — Société de biologie, 14 mars 1896.
- Mairet et Bosc.* — Toxicité du sérum. Société de biologie, 16-23 juin 1894.
- Mairet et Veris.* — Sur l'action des sérums dans les maladies mentales et nerveuses. Société de biologie, 18 avril 1896.
- Marois.* — De l'emploi en thérapeutique des solutions salines dites sérums artificiels, en particulier des injections sous-cutanées de sérum artificiel dans le traitement des diarrhées et de l'athrepsie infantiles. Th. de Paris, 1893.
- Max Matthes.* — Deut. Arch. f. Klin. Méd., 1894, LIV, 1, p. 39.

Maygrier. — Société obstétricale de France; 4^e session; séance du 11 avril 1896.

G. Mazza. — A proposito della sieroterapia nella sifilide. Giorn. ital. delle malattie veneree e della pelle, juin 1893.

Meyer. — Essai de classification des sérums. Thèse de Paris, 1896.

Michaux. — Société de chirurgie, 8 janvier 1896.

Mongour. — Journal de médecine de Bordeaux, 16 juin 1895.

H. Monod. — Académie de médecine, 17 décembre 1895.

Myd. — 6^e Congrès de la Société italienne de médecine interne tenu à Rome du 22 au 25 octobre 1895.

Netter. — Société médicale des hôpitaux, 15 février 1895.

Pellizari. — Tentativi d'attenuazione della sifilide. Giorn. ital. delle malattie veneree e della pelle, septembre 1892.

— Della sieroterapia nella sifilide. Milan, 1894.

Pinard. — Premiers documents, pour servir à l'histoire, des injections de sérum de chien, pratiquées chez les nouveau-nés issus de tuteuraleuses. Annales de gynécologie, novembre 1891, p. 321.

Pregaldino. — Des injections sous-cutanées d'une solution de sel marin dans l'anémie aiguë. Bulletin de l'Académie de Médecine de Belgique, février 1887.

Poix. — Recherches critiques et expérimentales sur le sérum antidiphthérique. Thèse de Paris, 1896.

Porak et Bernheim. — De l'emploi des injections sous-cutanées d'eau salée dans le traitement de l'albuminurie gravidique grave. Congrès obstétrical de France, 1893.

Rendu. — Société médicale des hôpitaux, 3 juillet 1896.

Renon. — Annales de l'Institut Pasteur, février 1893.

Richet et Héricourt. — Académie des Sciences, 5 novembre 1888

- Influence de la transfusion péritonéale de sang de chien, sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin. Société de biologie, 23 février et 2 mars 1889, 31 mai et 13 juin 1890.
- Roux.* — Sur les sérums antitoxiques. Communication au congrès de Budapesth. Annales de l'Institut Pasteur, 1894 p. 722.
- Sahli* — Correspondenzblatt für Schweizer Aertze, 1^{er} septembre 1890.
- Sevestre.* — Société médicale des hôpitaux, 8 février et 29 mars 1895, 19 juin 1896.
- Sevestre* et *Meslay.* — Société médicale des hôpitaux, 1^{er} mars 1895.
- Terrier.* — Société de chirurgie, 18 décembre 1895.
- Tommasoli.* — Sulla azienze del siero di sangue di agnello contra la siflide. Gazz. degli. Ospitali, 1892. n° 28.
- Tuffier.* — Société de biologie, 16 mai 1896.
- Vaillard.* — Académie des Sciences, 27 mai 1895.
- Weiss.* — Injections sous-cutanées de chlorure de sodium. Wien. méd. presse, n° 43 et suiv. 1888.
- Widal.* — Société médicale des hôpitaux, 26 juin et 24 juillet 1896,
- Widal* et *F. Besançon.* — Société médicale des hôpitaux. 13 mars 1896.

Vu : Le Doyen, Vu : Le Président de la Thèse,
BROUARDEL. STRAUS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

